



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ  
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Παπαναστασίου Αικατερίνη  
Φαρμακοποιός  
Τμήμα Φαρμακευτικής Α.Π.Θ

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας (Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
3. Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας

**Λάρισα 2018**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



**GRADUATION THESIS**

**OBESITY AND OBESITY PARADOX IN HEART FAILURE**

**LARISA 2018**

## **Περιεχόμενα**

Ευχαριστίες.....	6
Περίληψη.....	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή.....	10
<b><u>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup></u></b> : Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας της καρδιάς.....	11
1.1 Εισαγωγή.....	11
1.2 Ανατομία της καρδιάς.....	12
1.3 Φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας.....	12
<b><u>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup></u></b> : Καρδιακή ανεπάρκεια.....	13
2.1 Εισαγωγή.....	13
2.2 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας.....	14
2.3 Παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας.....	14
2.4 Τύποι καρδιακής ανεπάρκειας.....	15
2.5 Κλινικές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας.....	16
2.6 Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή καχεξία.....	16
2.7 Πρόγνωση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.....	17
<b><u>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup></u></b> : Λιπώδης ιστός.....	18
3.1 Εισαγωγή.....	18

3.2 Ορισμός λιπώδους ιστού.....	19
3.3 Ανατομία λιπώδους ιστού.....	19
3.4 Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο.....	21
<u>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> : Παχυσαρκία.....</u>	<u>24</u>
4.1. Ορισμός και αίτια της παχυσαρκίας.....	24
4.2 Μεταβολές του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία.....	25
4.3 Μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία.....	26
4.4 Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος στους ενήλικες.....	27
4.5 Παιδική παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος.....	29
4.6 Δείκτες που εκτιμούν την κατανομή του λίπους στο σώμα.....	30
4.7 Στατιστικά στοιχεία σχετιζόμενα με την παχυσαρκία και το υπέρβαρο.....	31
<u>Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> : Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....</u>	<u>32</u>
5.1 Εισαγωγή.....	32
5.2 Μεταβολικό σύνδρομο και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου.....	33
5.3 Η αιμοδυναμική επίδραση της παχυσαρκίας στην καρδιακή λειτουργία.....	34
5.4 Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια μέσα από στατιστικές μελέτες.....	35
<u>Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup> : Το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....</u>	<u>35</u>
6.1. Εισαγωγή.....	36
6.2. Ορισμός του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	37
6.3. Ερμηνεία του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	37

6.4. Μελέτες που αποδεικνύουν το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	39
6.5. Μελέτες που αμφισβητούν την ύπαρξη του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	41
6.6. Απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.....	43
<u>Συμπεράσματα</u> .....	44
<u>Βιβλιογραφία</u> .....	46

## Ευχαριστίες

Η εν λόγω διπλωματική εργασία, με θέμα «Η παχυσαρκία και το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια», πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο”, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2018-2019.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Κωνσταντίνο Μακαρίτση, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας, για την άριστη συνεργασία, την καθοδήγησή του, αλλά και τον χρόνο που διέθεσε, ο οποίος υπήρξε όχι μόνο ο επιβλέπων καθηγητής της εργασίας μου, αλλά και ο εμπνευστής του θέματός μου, καθώς μέσα από τις διαλέξεις του για τον ρόλο της παχυσαρκίας στα καρδιαγγειακά νοσήματα που μας παρουσίασε στο πλαίσιο των μεταπτυχιακών σπουδών, μου δημιουργήθηκε η ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της βιβλιογραφίας. Εξίσου όμως θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα, Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, καθώς και τον κύριο Ντάιο Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας, οι οποίοι αποτελέσαν τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, αλλά και ως καθηγητές του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών, συνέβαλαν με τις γνώσεις τους καθοριστικά στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την οικογένειά μου και τους φίλους μου, για την υπομονή και την κατανόηση που έδειξαν όλο αυτό το διάστημα. Ιδιαίτέρως όμως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, για την ανεκτίμητη βοήθεια και την αμέριστη υποστήριξη που μου παρείχαν, τόσο για την εκπόνηση αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής, όσο και για την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον κύριο Ποταμιάνο Σπυρίδωνα, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας και υπεύθυνο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, η “Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο”, καθώς και τη Γραμματέα αυτού, κυρία Νάντια Κουλιοπούλου, για την άριστη οργάνωση όλου του κύκλου σπουδών, καθώς και για την πολύτιμη βοήθειά τους για την ολοκλήρωση αυτών.

Παπαναστασίου Αικατερίνη  
Λάρισα, 2018

**Στους γονείς μου Γιάννη και Βάσω  
και στον αδερφό μου Βαγγέλη**

## Περίληψη

Η παχυσαρκία τις τελευταίες δεκαετίες έχει φτάσει σε επίπεδα επιδημίας παγκοσμίως και αφορά τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά, ενώ έχει συνδεθεί με πολλές νόσους, όπως είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, ορισμένοι τύποι καρκίνου και γενικά οι περισσότερες καρδιαγγειακές νόσοι. Η παχυσαρκία λόγω των δυσμενών επιπτώσεών της στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, καθώς και των δυσμενών επιπτώσεών της στη δομή και την λειτουργία της καρδιάς, έχει βρεθεί ότι έχει άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, κολπικής μαρμαρυγής και γενικά συνοδεύεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες σύμφωνα με τις οποίες τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με χρόνια νοσήματα, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, εμφάνισαν καλύτερη πρόγνωση και χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σχέση με τους λιποβαρείς ή κανονικού βάρους ασθενείς. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε παράδοξο της παχυσαρκίας. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, θα γίνει προσπάθεια να ερμηνευτεί ο ρόλος της παχυσαρκίας ως παράγων κινδύνου, αλλά και ο ρόλος αυτής, στην παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ παράλληλα θα εξεταστεί το φαινόμενο παράδοξο της παχυσαρκίας καθώς και οι πιθανές θεωρίες και μελέτες που σχετίζονται με αυτό. Τέλος, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα κλείσει με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών που θα έχουν αναφερθεί και με τον προβληματισμό για τα οφέλη ή μη της απώλειας βάρους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

## Λέξεις Κλειδιά

Καρδιακή ανεπάρκεια, παχυσαρκία, παράδοξο της παχυσαρκίας



## Abstract

Obesity has reached global epidemic proportions in both adults and children and is associated with numerous comorbidities, including hypertension, type II diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, cancer, and major cardiovascular diseases. Because of its maladaptive effects on various cardiovascular risk factors and its adverse effects on cardiovascular structure and function, obesity has a major impact on cardiovascular diseases, such as heart failure, coronary heart disease, sudden cardiac death, and atrial fibrillation, and is associated with reduced overall survival. Despite this adverse association, numerous studies have documented an obesity paradox in which overweight and obese people with established cardiovascular disease, including heart failure and peripheral arterial disease, have a better prognosis compared with non-overweight and non-obese patients. This graduation thesis summarizes the adverse effects of obesity and its role in the pathogenesis of heart failure, reviews the obesity paradox and potential explanation for these puzzling data, and concludes with a discussion regarding the current stage of weight reduction in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

## Key Words

Heart failure, obesity, obesity paradox

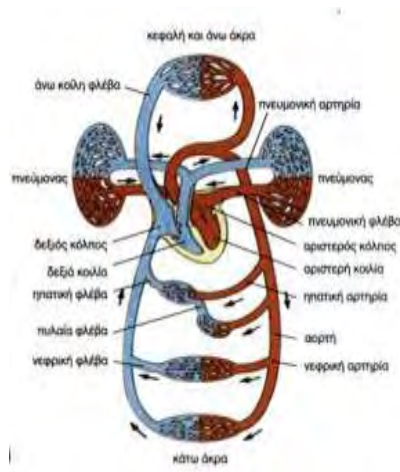
## Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο με κακή πρόγνωση, που εκδηλώνεται με διάφορα συμπτώματα, επηρεάζοντας όλα τα συστήματα του οργανισμού. Σύμφωνα με στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, μία από τις αιτίες που σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, είναι η παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση υπέρτασης, μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδους διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας, παράγοντες όλοι ιδιαίτερα επιβαρυντικοί για την καρδιαγγειακή λειτουργία, ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται και με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που όχι μόνο αντιτίθενται στα παραπάνω, αλλά δείχνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να ασκεί και ένα προστατευτικό ρόλο, ονομάζοντας το φαινόμενο αυτό, παράδοξο της παχυσαρκίας.

Στόχος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, η οποία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών, είναι, να εξακριβώσουμε τον ρόλο της παχυσαρκίας στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και τις επιπτώσεις αυτής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Έτσι, η εργασία χωρίζεται σε έξι κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο, με τη βοήθεια στοιχείων ανατομίας και φυσιολογίας, θα εξηγήσουμε τη λειτουργία της καρδιάς και του κυκλοφορικού συστήματος, όπως συμβαίνει φυσιολογικά σε υγιή άτομα. Στο δεύτερο κεφάλαιο, θα προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε τις ανατομικές και παθοφυσιολογικές μεταβολές της καρδιαγγειακής λειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στο τρίτο κεφάλαιο, θα αναλυθεί ο ρόλος του λιπώδους ιστού στην φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, ενώ στο τέταρτο κεφάλαιο, αφού δοθεί ο ορισμός της παχυσαρκίας, θα περιγραφούν οι μεταβολές του λιπώδους ιστού σε αυτήν, ενώ θα δοθούν και διάφοροι ορισμοί που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών. Στη συνέχεια, στο πέμπτο κεφάλαιο θα δούμε ποιος είναι ο ρόλος της παχυσαρκίας στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και οι επιπτώσεις αυτής στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στο έκτο κεφάλαιο θα δοθεί ο ορισμός και η ερμηνεία του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση, θα κλείσει με την αξιολόγηση των μελετών που θα αναφερθούν στην εργασία και την εξαγωγή συμπερασμάτων.

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> - Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας της καρδιάς



**Εικόνα 1:** Το κυκλοφορικό σύστημα

**Πηγή:** [http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGLA105/321/2155,7806/images/img3\\_19.jpg](http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGLA105/321/2155,7806/images/img3_19.jpg)

### 1.1. Εισαγωγή

Το κυκλοφορικό ή καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένα σύστημα οργάνων το οποίο διακρίνεται στο αιμοφόρο και το λεμφοφόρο ή λεμφικό σύστημα. Το αιμοφόρο σύστημα χρησιμεύει για την μεταφορά και κατανομή του αίματος στα διάφορα όργανα του σώματος με σκοπό να εξυπηρετήσει τη θρέψη και οξυγόνωση των ιστών, την απέκκριση των άχρηστων και επιβλαβών προϊόντων της ανταλλαγής ύλης, τη μεταφορά των ορμονών, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και την άμυνα του οργανισμού.

Το σύστημα αυτό αποτελείται από μία κεντρική μοίρα, την καρδιά, που λειτουργεί ως αντλία και μία περιφερική μοίρα, τα αιμοφόρα αγγεία, που είναι οι προσαγωγοί και απαγωγοί σωλήνες με τους οποίους μεταφέρεται το αίμα από την καρδιά στα διάφορα όργανα του σώματος και επανέρχεται πάλι στην καρδιά. Τα αγγεία που απάγουν το αίμα από την καρδιά ονομάζονται αρτηρίες, ενώ εκείνα που το επαναφέρουν στην καρδιά, φλέβες. Οι αρτηρίες και οι φλέβες συνδέονται μεταξύ τους με δίκτυο πολύ λεπτών σωλήνων, των τριχοειδών αγγείων, διαμέσου του λεπτού τοιχώματος των οποίων τελείται η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αίματος και των ιστών (Sherwood 2013).

## 1.2. Ανατομία της καρδιάς

Η καρδιά μοιάζει με υποστρογγύλο κώνο που έχει γείρει στο πλάι. Η κορυφή της φέρεται προς τα αριστερά, μπροστά και κάτω, η βάση της προς τα δεξιά, πίσω και επάνω, ενώ το βάρος της κυμαίνεται από 250-350 gr. Έχει περίπου σχήμα ανεστραμμένου κώνου και το μέγεθος της γροθιάς του ατόμου στο οποίο ανήκει. Στον ενήλικα η καρδιά έχει μήκος 12-14cm, πλάτος 8-10cm και πάχος 6-7cm. Γενικά, οι διαστάσεις της έχουν σχέση με το φύλο, την ηλικία και την όλη σωματική διάπλαση του ατόμου. Εντοπίζεται στην θωρακική κοιλότητα ανάμεσα στους δύο πνεύμονες και επάνω στο διάφραγμα. Συγκεκριμένα, καταλαμβάνει τον πρόσθιο κάτω μεσοπνευμόνιο χώρο. Το μεγαλύτερο μέρος της βρίσκεται στον αριστερό ημιθώρακιο (τα 2/3), ενώ η θέση της εξωτερικά αντιστοιχεί από τον 2ο μέχρι τον 6ο πλευρικό χόνδρο. Ο άξονας της καρδιάς φέρεται λοξά από επάνω, πίσω και δεξιά προς τα εμπρός, κάτω και αριστερά. Η κορυφή της καρδιάς στρέφεται προς τα κάτω, μπροστά και αριστερά, ώστε τα 2/3 αυτής να βρίσκονται αριστερά του μέσου οβελιαίου επιπέδου (Παρασκευάς Γ. 2008).

Η καρδιά συγκρατείται στη θέση της κυρίως από τα μεγάλα αγγεία και το περικάρδιο που την περιβάλλει και διαιρείται με ένα κάθετο διάφραγμα σε δύο μέρη, χωρίς άμεση επικοινωνία του ενός με το άλλο, την δεξιά και την αριστερή καρδιά. Καθεμία από αυτές διαιρείται πάλι σε δύο μέρη, με άλλο οριζόντιο διάφραγμα, τον κόλπο προς τα επάνω και την κοιλία προς τα κάτω. Έτσι, η καρδιά έχει δύο κόλπους και δύο κοιλίες. Οι κόλποι δεν συγκοινωνούν μεταξύ τους, ούτε και οι κοιλίες, αλλά μόνο οι κόλποι με τις αντίστοιχες κοιλίες. Οι κόλποι βρίσκονται στο άνω τμήμα της καρδιάς χωρίζονται μεταξύ τους από το μεσοκολπικό διάφραγμα, ενώ οι κοιλίες βρίσκονται στο κάτω τμήμα της καρδιάς και χωρίζονται μεταξύ τους από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Ο δεξιός κόλπος επικοινωνεί με την δεξιά κοιλία με ένα στόμιο που λέγεται δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο και ανοιγοκλείνει με μία βαλβίδα, την τριγλώχινια βαλβίδα. Ομοίως, ο αριστερός κόλπος επικοινωνεί με την αριστερή κοιλία με το αριστερό κολποκοιλιακό στόμιο, που ανοιγοκλείνει με μία βαλβίδα, την διγλώχινια ή μιτροειδή βαλβίδα. Οι βαλβίδες αυτές επιτρέπουν το αίμα να ρέει από τους κόλπους προς τις κοιλίες. Το αίμα φέρεται με τις φλέβες στους κόλπους, από εκεί ρέει στις αντίστοιχες κοιλίες και τέλος καταλήγει στις αρτηρίες (Παρασκευάς Γ. 2008).

Τέλος, όσον αφορά στην εξωτερική διαμόρφωση της καρδιάς, διακρίνονται τρεις επιφάνειες, η πρόσθια ή στερνοπλευρική, η κάτω ή διαφραγματική και η αριστερή ή πνευμονική, βάση και κορυφή και τα τρία χείλη, το δεξιό, το αριστερό και το οπίσθιο χείλος.

## 1.3. Φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας

Όταν ένα δυναμικό ενέργειας διατρέχει τη μεμβράνη του καρδιακού μυός, εξαπλώνεται και στο εσωτερικό της μυοκαρδιακής ίνας κατά μήκος των μεμβρανών των σωληναρίων T. Με τη σειρά

τους, τα δυναμικά ενέργειας των σωληναρίων T επιδρούν στις μεμβράνες των επιμήκων σαρκοπλασματικών σωληναρίων, προκαλώντας άμεση απελευθέρωση πολύ μεγάλων ποσοτήτων ιόντων ασβεστίου από τις δεξαμενές του σαρκοπλασματικού δικτύου στο σαρκόπλασμα. Στη συνέχεια τα ιόντα ασβεστίου διαχέονται μέσα στα μικροϊνίδια, όπου παίρνουν μέρος στις χημικές αντιδράσεις που προάγουν την ολίσθηση των νηματίων της ακτίνης και της μυοσίνης, του ενός κατά μήκος του άλλου, με αποτέλεσμα την πρόκληση συστολής (Guyton 2004).

Μέχρι αυτό το σημείο, ο μηχανισμός της σύζευξης διέγερσης – συστολής είναι ο ίδιος με αυτόν που υπάρχει στους σκελετικούς μυς. Εδώ όμως αρχίζει να παρουσιάζεται μία μεγάλη διαφορά. Εκτός από τα ιόντα ασβεστίου που απελευθερώνονται μέσα στο σαρκόπλασμα από τις δεξαμενές του σαρκοπλασματικού δικτύου, μεγάλες ποσότητες επιπλέον ιόντων ασβεστίου διαχέονται μέσα στο σαρκόπλασμα, κατά τη φάση του δυναμικού ενέργειας, από τα σωληνάρια T. Χωρίς αυτό το πρόσθετο ασβέστιο από τα σωληνάρια T, η ισχύς της συστολής του μυοκαρδίου θα ήταν σημαντικά μικρότερη. Συνεπώς, η ποσότητα των ιόντων ασβεστίου στο σύστημα των σωληναρίων T και η διαθεσιμότητα ιόντων ασβεστίου για την πρόκληση συστολής του καρδιακού μυός εξαρτώνται άμεσα από την συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό. Αντίθετα, η ισχύς της συστολής του σκελετικού μυός ελάχιστα επηρεάζεται από την συγκέντρωση του ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό, διότι η συστολή του προκαλείται σχεδόν ολοκληρωτικά από ιόντα ασβεστίου που απελευθερώνονται από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσα στην ίδια τη σκελετική μυϊκή ίνα (Guyton 2004).

Η περίοδος από την αρχή μίας καρδιακής συστολής ως την αρχή της επόμενης λέγεται καρδιακός κύκλος. Κάθε κύκλος ξεκινάει με την αυτόματη παραγωγή ενός δυναμικού ενέργειας στο φλεβοκόμβο. Ο φλεβοκόμβος βρίσκεται στο άνω έξω τοίχωμα του δεξιού κόλπου και κοντά στην εκβολή της άνω κοίλης φλέβας. Αφού παραχθεί, το δυναμικό ενέργειας διαβιβάζεται γρήγορα και στους δύο κόλπους και, από αυτούς, με το κολποκοιλιακό δεμάτιο, στις κοιλίες. Εξαιτίας όμως μίας ειδικής διάταξης του συστήματος αγωγής από τους κόλπους στις κοιλίες, η διέλευση της καρδιακής ώσης από τους κόλπους στις κοιλίες καθυστερεί περισσότερο από 0,1 sec. Η καθυστέρηση αυτή επιτρέπει στους κόλπους να συστέλλονται πριν από τις κοιλίες και να προωθούν το αίμα σε αυτές πριν από την πολύ ισχυρή κοιλιακή συστολή. Έτσι οι κόλποι ενεργούν ως προαντλίες για την πλήρωση των κοιλιών, κι αυτές, στη συνέχεια, ενεργώντας ως κύριες αντλίες, προωθούν το αίμα στα αγγεία. Τέλος, ο καρδιακός κύκλος αποτελείται από μία περίοδο χάλασης, τη διαστολή, κατά την οποία η καρδιά γεμίζει με αίμα για να ακολουθήσει και πάλι μία περίοδος συστολής (Guyton 2004).

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> – Καρδιακή ανεπάρκεια**

### **2.1. Εισαγωγή**

Η πρώτη πλήρης ιστορική αναφορά του κλινικού συνδρόμου της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θεραπευτικής προσέλασής του, πραγματοποιήθηκε από την κόρη του αυτοκράτορα του Βυζαντίου Αλεξίου Α, Άννα Κομνηνή, η οποία περιέγραψε μία τυπική περίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στη βιογραφία του πατέρα της Αλεξίου Α Κομνηνού (Ράπτης 2002).

## 2.2. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί νόσο, αλλά μία παθοφυσιολογική εκτροπή, απότοκο της έκπτωσης της καρδιακής λειτουργικότητας, με συνακόλουθη αδυναμία της καρδιακής αντλίας να ανταποκριθεί στις τρέχουσες κυκλοφορικές απαιτήσεις. Ανάλογα με τον βαθμό έκπτωσης των καρδιακών εφεδρειών, είναι δυνατό η αδυναμία της καρδιακής αντλίας να είναι εμφανής είτε σε κατάσταση ηρεμίας, είτε να αποκαλύπτεται κατά τη διάρκεια σωματικής προσπάθειας. Η συχνότητά της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει διαρκώς τα τελευταία χρόνια στον δυτικό κόσμο, καθώς υπολογίζεται ότι το 6-10% του πληθυσμού άνω των 65 ετών, πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το 65-70% των ασθενών αυτών, πάσχουν από στεφανιαία νόσο, μία κατάσταση η οποία όπως θα διαπιστωθεί παρακάτω, αποτελεί το κυρίαρχο αίτιο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (Hunt S 2001)

## 2.3. Παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας



**Εικόνα 2:** Η καρδιά φυσιολογικά (αριστερά) και η καρδιά στην καρδιακή ανεπάρκεια (δεξιά)

**Πηγή** <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/MED>

Στην καρδιακή ανεπάρκεια η λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι προοδευτικά επιδεινούμενη. Αυτό οφείλεται στη λεγόμενη αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling) της αριστερής κοιλίας κατά την οποία έχουμε διάταση, υπερτροφία και δημιουργία μίας περισσότερο σφαιρικής μορφής αυτής. Η μηχανική απόδοση της κοιλίας μειώνεται, ενώ λόγω διάτασης του μιτροειδικού

δακτυλίου, αυξάνει η τοιχωματική πίεση. Οι μεταβολές της κοιλιακής διατασιμότητας, της περικαρδιακής τάσης, οι τυχόν βαλβιδικές ανεπάρκειες, καθώς και η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, αποτελούν τους παράγοντες εκείνους που μαζί με την συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, καθορίζουν την εμφάνιση ή μη των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς. Ο σημαντικότερος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η καρδιακή αναδιαμόρφωση και η δυσμενής εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, φαίνεται να είναι η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν στο πλάσμα τους υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης, αγγιοτενσίνης II, αλδοστερόνης, ενδοθηλίνης και κυτταροκινών που μπορούν να δράσουν βλαπτικά στη δομή και λειτουργία της καρδιάς. Η κινητοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών στην καρδιακή ανεπάρκεια, προκαλεί κατακράτηση υγρών και νατρίου, περιφερική αγγειοσύσπαση, ίωση στο μυοκάρδιο και τοξική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα (Cohn J 1995).

#### 2.4. Τύποι καρδιακής ανεπάρκειας

Το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ευρύτατο. Το συνηθέστερο αίτιο της καρδιακής ανεπάρκειας όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να είναι η στεφανιαία νόσος, δηλαδή η στένωση των λεπτών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά με αίμα (οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες). Καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκύψει μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από ένα οξύ επεισόδιο, όπως μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μετά από διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, όπως σε παροξυσμικές ταχυαρρυθμίες ή αιφνίδιες βραδυαρρυθμίες. Η καρδιακή ανεπάρκεια όμως, είναι συνήθως μία χρόνια νόσος η οποία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα μίας προοδευτικής έκπτωσης της καρδιακής λειτουργικότητας (διατατική μυοκαρδιοπάθεια ή βαλβιδικές νόσοι), η χαρακτηριζόμενη ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και είναι δυνατό να εκδηλωθεί μόνο κατά τη διάρκεια έντονων κυκλοφορικών φορτίσεων (Ράπτης 2002).

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να διαχωριστεί σε δεξιά ή αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Στην δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, η δεξιά κοιλία της καρδιάς αδυνατεί να αντλήσει το αίμα από την περιφέρεια και να το διοχετεύσει προς τους πνεύμονες με σκοπό την οξυγόνωσή του, ενώ στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες και να το προωθήσει στην περιφέρεια (Ράπτης 2002)

Η καρδιακή ανεπάρκεια επίσης, συχνά διαχωρίζεται σε συστολική και διαστολική. Στην συστολική καρδιακή ανεπάρκεια το μυοκάρδιο αδυνατεί να αντλήσει ή να διοχετεύσει το αίμα από την καρδιά, ενώ στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ο θάλαμος της καρδιάς αδυνατεί να πληρωθεί επαρκώς με αίμα. Στους περισσότερους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται ότι η συστολική και η διαστολική δυσλειτουργία συνυπάρχουν, όμως στο 30% των ασθενών αυτών, φαίνεται να υπάρχει αμιγής διαστολική δυσλειτουργία.

Παρατεταμένης διάρκειας καρδιακή ανεπάρκεια έχει σαν αποτέλεσμα ανορεξία, ηπατική-εντερική συμφόρηση με πιθανότητα δυσαπορρόφησης των λιπών ή σπανιότερα εντερικής απώλειας πρωτεϊνών. Ο συνολικός μεταβολισμός είναι συνήθως αυξημένος λόγω αυξημένης μυοκαρδιακής κατανάλωσης O<sub>2</sub> ιδίως σε καταστάσεις αύξησης του μεταφορτίου, όπως αορτική στένωση, ιδιοπαθής υπέρταση, σε αυξημένο αναπνευστικό έργο και αυξημένη θερμοκρασία σώματος και κυκλοφορίας τοξικών πρωτεϊνών όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων. Ο συνδυασμός αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας, μαζί με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, καταλήγει δυνητικά στην καρδιακή καχεξία (Ράπτης 2002).

## 2.5. Κλινικές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας αφορούν κυρίως στην μειωμένη παροχή αίματος προς την περιφέρεια και στην κατακράτηση υγρών στο πνευμονικό παρέγχυμα – περιφερικό φλεβικό σύστημα. Υπάρχουν τέσσερα λειτουργικά στάδια ανάλογα με τα συμπτώματα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά NYHA (New York Heart Association). Στο στάδιο I, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε υψηλό επίπεδο άσκησης, πέρα του συνηθισμένου. Στο στάδιο II τα συμπτώματα εμφανίζονται σε κανονικό επίπεδο άσκησης, στο στάδιο III σε μικρή κόπωση, ενώ στο στάδιο IV τα συμπτώματα εμφανίζονται σε ηρεμία και σε τέτοιο βαθμό που οι ασθενείς είναι αδύνατον να αυτοεξυπηρετηθούν. Στην ελαφράς και μέτριας βαρύτητας καρδιακή ανεπάρκεια, ο όγκος παλμού είναι φυσιολογικός σε ηρεμία, ενώ στη βαριά ανεπάρκεια είναι μειωμένος με συνέπεια την μείωση της έντασης του περιφερικού σφυγμού και την εμφάνιση ωχρότητας (Cohn J 1995).

Τα συμπτώματα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας που όπως προαναφέρθηκε, οφείλονται στη στάση του αίματος στο δεξιό σκέλος της κυκλοφορίας, περιλαμβάνουν, κόπωση, βήχα, δύσπνοια, συμφορητική ηπατομεγαλία, ναυτία και ανορεξία, διάταση των φλεβών του τραχήλου λόγω της αύξησης του όγκου του αίματος και της φλεβικής πίεσης, ασκίτη και πλευριτική συλλογή (Καραμπίνος Η 2010). Τα συμπτώματα της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν δύσπνοια, αδυναμία, εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κόπωση, αναιμία, μειωμένη ικανότητα για δραστηριότητα και άσκηση, σύγχυση αλλά και διαταραχές της μνήμης οι οποίες οφείλονται στην μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου. (Hall J.E. 2016). Η φαρμακευτική αγωγή και η δίαιτα μπορούν να μεταβάλλουν το λειτουργικό στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής, χωρίς όμως να συμβεί κάποια σημαντική αλλαγή στην απόδοση της πάσχουσας κοιλίας.

## 2.6. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή καχεξία



Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ικανότητας για άσκηση, νευροορμονικές και βιοχημικές διαταραχές και από ελάττωση της επιβίωσης. Είναι πλέον γνωστό ότι οι λειτουργικές, μορφολογικές και μεταβολικές διαταραχές των σκελετικών μυών, είναι οι βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση, οδηγώντας σε μία ανισορροπία των αναβολικών-καταβολικών συστημάτων του οργανισμού, η οποία ευθύνεται για μία γενικευμένη φθορά των ιστών. Η φθορά των ιστών (μυϊκού, σκελετικού και λιπώδους ιστού), είναι μία από τις σοβαρές επιπλοκές της καρδιακής ανεπάρκειας και αν δεν υπάρξει παρέμβαση, η απώλεια λίπους και οστικής μάζας στα τελευταία στάδια, έχει ως κατάληξη την καρδιακή καχεξία (Muscaritoli M 2010, Evans WJ 2013)

Η καρδιακή καχεξία αποτελεί μία παθολογική κατάσταση η οποία επηρεάζει περίπου το 12-15% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ορίζεται ως η απώλεια περισσότερο από το 6% του σωματικού βάρους σε διάστημα από έξι έως δώδεκα μηνών, επί παρουσίας καρδιακής ανεπάρκειας και είναι συνήθως εμφανής σε ασθενείς σταδίου III και IV κατά NYHA. Η προοδευτική απώλεια σκελετικών μυών που εμφανίζεται αρχικά στα άκρα, έχει οριστεί ως σαρκοπενία. Η σαρκοπενία, έχει θεωρηθεί ως πρόδρομος της καχεξίας και βρίσκεται στο 19,5% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το 68% των ασθενών αυτών, παρουσιάζουν μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών αγγείων. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της καρδιακής καχεξίας είναι πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν μειωμένη πρόσληψη τροφής, δυσαρμονική γαστρεντερική διαταραχή, νευρομορφολογικές διαταραχές, υπερέκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξημένο οξειδωτικό στρες και ανισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών μηχανισμών (Evans WJ 2008, Okoshi MP 2013, Coats AJS 2017, Shewan LG 2017, Saitoh 2016, Onoue Y 2016)

Συνοψίζοντας, η καρδιακή καχεξία, αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κακής πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, για την οποία λόγω της πολυπαραγοντικής παθογένεσής της, είναι δύσκολο να υπάρξει αποτελεσματική θεραπεία. Έτσι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, απαιτείται διαρκής επαγρύπνηση και έγκυρη παρέμβαση με κατάλληλη διατροφική αποκατάσταση. Η διατροφική αποκατάσταση είναι εξαιρετικά σημαντική και χαρακτηρίζεται από αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών και επαρκή παροχή βιταμινών.

## 2.7. Πρόγνωση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο με ζοφερή πρόγνωση όπως φαίνεται και στον πίνακα 1 παρακάτω. Τα τελευταία 10 χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη φαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς η χρήση κατάλληλων φαρμάκων (α-MEA και β-αναστολέων), κατάφερε να μειώσει τα ποσοστά θνητότητας κατά 50% σε ασθενείς σταδίου II και III. Όπως όμως συμβαίνει σε κάθε χρόνια και προοδευτικά επιδεινούμενο νόσημα, ιδιαίτερη αξία έχει ο έλεγχος των

παραγόντων κινδύνου, πριν επέλθει μη αναστρέψιμη βλάβη. Συνεπώς, η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και της στεφανιαίας νόσου, καθώς και ο έλεγχος του καπνίσματος και του αλκοόλ, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, σημαντικός είναι και ο ρόλος της συστηματικής σωματικής άσκησης, καθώς η αυξημένη κυκλοφορία λιπιδίων στο αίμα και η παχυσαρκία, έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και γενικά καρδιαγγειακών νοσημάτων (Bristow 2001).

### Πίνακας 1. Θνητότητα ανά έτος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά NYHA

NYHA	Θνητότητα ανά έτος
I-II	2-5%
II-III	5-10%
III-IV	15-20%
IV	25-50%

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> – Ο λιπώδης ιστός

### 3.1. Εισαγωγή

Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί απλά μία παθητική αποθήκη λίπους, αλλά είναι ένα ενδοκρινές όργανο ικανό να συνθέσει και να απελευθερώσει στην κυκλοφορία του αίματος μία σημαντική ποικιλία πεπτιδικών και μη πεπτιδικών ενώσεων που μπορεί να παίζουν ρόλο στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Αποτελεί σημαντική πηγή απελευθέρωσης του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1, της ρεσιστίνης, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, της πρωτεΐνης διέγερσης ακυλίωσης (με δραστικότητα αρωματάσης P450), της λεπτίνης, της αγγιοτενσίνης, της αδιπονεκτίνης, της πρωτεΐνης δέσμευσης ινσουλίνης 3 (IGFBP-3), της μονοβουτυρίνης καθώς και του αυξητικού παράγοντα-I της ινσουλίνης (IGF-I). Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, μίας ορμόνης που προέρχεται από τα λιποκύτταρα και ελέγχει την πρόσληψη τροφής και τον μεταβολισμό ενέργειας, έχουν συσχετιστεί άμεσα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών

νοσημάτων, ενώ εκτιμάται ότι *in vivo*, το 30% των συνολικών συγκεντρώσεων κυκλοφορίας της IL-6 προέρχονται από τον λιπώδη ιστό. Αυτό είναι σημαντικό επειδή η IL-6 ρυθμίζει την παραγωγή CRP στο ήπαρ και η CRP έχει θεωρηθεί ως δείκτης μίας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης η οποία μπορεί να συμμετέχει στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

### 3.2. Ορισμός του λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα είδος συνδετικού ιστού ο οποίος περιέχει λιπώδη κύτταρα ή αλλιώς λιποκύτταρα. Τα λιποκύτταρα απαντούν είτε μεμονωμένα είτε σε μεγάλες συσσωρεύσεις που περιβάλλονται από δοκίδες ινώδους συνδετικού ιστού, συγκροτώντας ένα όργανο με πολλές αποθήκες, τον λιπώδη ιστό (Cinti S 2002, Anghe SI 2007)

### 3.3. Ανατομία του λιπώδους ιστού

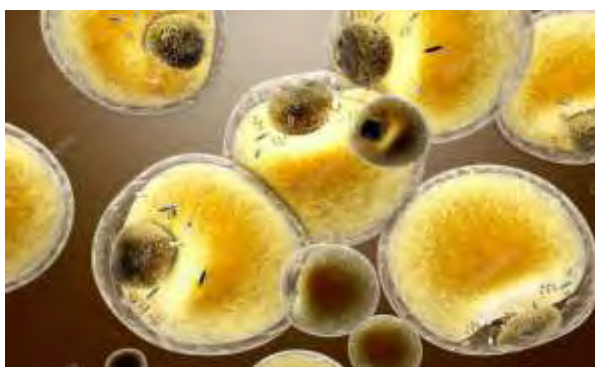
Ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε σπλαχνικό και υποδόριο λιπώδη ιστό. Τόσο ο σπλαχνικός όσο και ο υποδόριος αποτελούνται από μικρότερες αποθήκες λίπους, καθεμία από τις οποίες έχει συγκεκριμένες λειτουργίες. Ο υποδόριος λιπώδης ιστός διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει στιβάδα. Στο γυναικείο φύλο, η κατανομή του λιπώδους ιστού στις υποδόριες στιβάδες είναι, 49% στην επιπολής και 51% στην εν τω βάθει στιβάδα, ενώ στο ανδρικό φύλο τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 34% και 66%. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός από την άλλη, υποδιαιρείται σε οπισθοπεριτοναϊκό και ενδοπεριτοναϊκό, που με την σειρά του αποτελείται από τον επιπλοϊκό και το μεσεντέριο λιπώδη ιστό. Το ενδοπεριτοναϊκό και οπισθοπεριτοναϊκό διαμέρισμα οριοθετούνται από την πρόσθια επιφάνεια του νεφρού και την οπίσθια επιφάνεια του εντέρου. Στον άνθρωπο, το οπισθοπεριτοναϊκό λίπος αντιπροσωπεύει το 25% περίπου του συνολικού λιπώδους ιστού του σπλαχνικού διαμερίσματος (Anghe SI 2007).

Το 1/3 του λιπώδους ιστού περιέχει ώριμα λιποκύτταρα, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 αποτελούνται από πρόδρομα λιπώδη κύτταρα, γνωστά ως προλιποκύτταρα, από ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα και νευρικό ιστό, ενώ η ονομαζόμενη λιποσταγόνα, αποτελεί σημαντικό δομικό στοιχείο της δομής του λιποκυττάρου, καθώς καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα (περίπου 95%) του συνολικού όγκου.

Τα ώριμα λιποκύτταρα απαντούν σε δύο τύπους, τα λευκά και τα φαιά λιποκύτταρα. Οι δύο κυτταρικοί τύποι διακρίνονται τόσο ως προς το χρώμα, όσο και ως προς την λειτουργία. Ο λευκός λιπώδης ιστός, εμφανίζει χρώμα από λευκό έως υποκίτρινο και περιέχει κυρίως λευκά λιποκύτταρα, ενώ ο φαιός λιπώδης ιστός, εμφανίζεται καστανόχρους λόγω των πολυάριθμων τριχοειδών και μιτοχονδρίων και περιέχει κυρίως φαιά λιποκύτταρα (Anghe SI 2007).

Τα λευκά λιποκύτταρα είναι σφαιρικά και καταλαμβάνουν το μέγιστο δυνατό όγκο στο μικρότερο χώρο. Η διάμετρος τους ποικίλει από 30-70μm και περιέχουν στο κυτταρόπλασμα μία μεγάλη μονόχωρη κεντρική λιποσταγόνα, το μέγεθος της οποίας μπορεί να υπερβαίνει τα 50μm. Η λιπιδική σταγόνα καταλαμβάνει την πλειονότητα του ενδοκυττάριου χώρου, συμπιέζοντας τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα στην περιφέρεια, όπου και σχηματίζουν δομή όμοια με δακτύλιο. Όταν όμως το λιπιδικό περιεχόμενο των λευκών λιποκυττάρων ελαττωθεί, αυτά χάνουν το σφαιρικό τους σχήμα και μπορεί να εμφανίζονται ως πολύχρωρα κύτταρα, ενώ ενδέχεται η συγκεκριμένη εμφάνιση να αφορά περιορισμένο αριθμό κυττάρων ενός διαμερίσματος και τα υπόλοιπα να διατηρούν το σφαιρικό τους σχήμα. Τα λευκά λιποκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, ενώ διαθέτουν και ενδοκρινή λειτουργία, συνθέτοντας και εκκρίνοντας μία ποικιλία βιοδραστικών μορίων (Avram AS 2005, Cinti S 2005)

Τα φαιά λιποκύτταρα είναι μικρότερα από τα λευκά λιποκύτταρα, με μέγεθος που κυμαίνεται μεταξύ 20 και 40 μm και έχουν πολυγωνικό σχήμα. Ο πυρήνας είναι σφαιρικός και κατέχει κεντρική θέση στο λιποκύτταρο, ενώ το κυτταρόπλασμα περιέχει μεγάλο αριθμό σταγονιδίων λίπους διαφορετικού μεγέθους. Ένα χαρακτηριστικό της ιστολογικής δομής των φαιών λιποκυττάρων, είναι τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια με τις πολλές και μακριές ακρολοφίες στο κυτταρόπλασμα, ενώ το ενδοπλασματικό δίκτυο δεν είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένο. Κύρια λειτουργία των φαιών λιποκυττάρων αποτελεί η θερμογένεση, καθώς ο φαιός λιπώδης ιστός εξυπηρετεί κυρίως την παραγωγή θερμότητας, μέσω της υδρόλυσης του περιεχομένου των λιποσταγονιδίων (Avram AS 2005, Cinti S 2005).



**Εικόνα 3:** Απεικόνιση των λευκών και φαιών λιποκυττάρων

**Πηγή:** [https://st.depositphotos.com/1007919/4869/i/950/depositphotos\\_48699003-stock-photo-fat-cells.jpg](https://st.depositphotos.com/1007919/4869/i/950/depositphotos_48699003-stock-photo-fat-cells.jpg)

Τόσο ο λευκός, όσο και ο φαιός λιπώδης ιστός, διαθέτουν πλούσια αγγειακή αιμάτωση. Συγκριτικά με το λευκό λιπώδη ιστό, ο φαιός διαθέτει πλουσιότερο αγγειακό δίκτυο, αρκετά πυκνό

και με πολλά τριχοειδή. Θεωρείται πως κάθε λιποκύτταρο φαιού ιστού βρίσκεται σε επαφή με δύο έως πέντε τριχοειδή και πως το 1/3 περίπου της επιφάνειας του γειτνιάζει με αγγεία. Η εκτεταμένη αγγείωση αυτού του ιστού, σε συνδυασμό με τα πυκνά συμπιεσμένα μιτοχόνδρια σε επίπεδο υποκυτταρικής δομής, ευθύνονται για το καστανό χρώμα του φαιού λιπώδους ιστού (Rossi ABR 2000, Cinti S 2005).

Τέλος, εξίσου ο λευκός και ο φαιός λιπώδης ιστός νευρώνονται κυρίως από νοραδρενεργικές ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ υπάρχουν αναφορές και για παρασυμπαθητική νευρώση του λιπώδους ιστού. Οι νοραδρενεργικές ίνες του λευκού λιπώδους ιστού περιορίζονται στο τοίχωμα των τριχοειδών, ενώ στο φαιό λιπώδη ιστό, όπου η νευρώση είναι πυκνότερη, οι νευρικές ίνες αλληλεπιδρούν επιπλέον και με την κυτταρική μεμβράνη των φαιών λιποκυττάρων. Παρόλο που ο κύριος νευροδιαβιβαστής στις νευρικές απολήξεις του λιπώδους ιστού είναι η νορεπινεφρίνη, στο φαιό λιπώδη ιστό, έχουν εντοπιστεί και άλλοι νευροδιαβιβαστές, όπως είναι το νευροπεπτίδιο Y, η ουσία P και το calcitonin gene regulated peptide (Penicaud L 2000, Romijn JA 2005, Avram AS 2005).

### 3.4. Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος, ενώ η ανακάλυψη της λεπτίνης, μίας παραγόμενης από αυτόν ουσίας, απέδειξε ότι ο λιπώδης ιστός είναι ικανός να εκτέμπει σήματα που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και το ενεργειακό ισοζύγιο. Από τότε, διαπιστώθηκε ότι τα κύτταρα του λιπώδους ιστού παράγουν και εκκρίνουν πολυάριθμα μόρια στο περιβάλλον τους, με σκοπό την ρύθμιση φυσιολογικών λειτουργιών, όπως την ενεργειακή ομοιόσταση (μεταβολισμός λιπιδίων, ευαισθησία στην ινσουλίνη, ρύθμιση της όρεξης, θερμογένεση), την αιμόσταση, την αρτηριακή πίεση και αγγειογένεση, αλλά και την λειτουργία του ανοσοποιητικού. Έτσι, ο λιπώδης ιστός, λόγω της σημαντικής εκκριτικής του λειτουργίας και του ορμονικού ελέγχου πολλών λειτουργιών, θεωρήθηκε ότι είναι ένας μεγάλος ενδοκρινής αδένας, ενώ συχνά αναφέρεται και ως «λιπώδες όργανο». Ιδιαίτερο ενδιαφέρον φαίνεται να έχει η ετερογένεια των προϊόντων που εκκρίνει ο λιπώδης ιστός, καθώς και η ύπαρξη ενός δικτύου επικοινωνίας του λιπώδους ιστού με άλλους ιστούς και όργανα, όπως είναι ο εγκέφαλος, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ο φλοιός των επινεφριδίων και ο εγκέφαλος. (Hauner H 2004)

Τα πιο ενδιαφέροντα εκκρινόμενα προϊόντα του λιπώδους ιστού είναι οι λιποκίνες (αδικοκίνες), πρωτεϊνικής φύσεως μόρια που συντίθενται και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα. (Trayhurn P 2004)

Οι λιποκίνες, περιλαμβάνουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, τις χημειοκίνες, πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αγγειακή ομοιόσταση,

στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, στην αγγειογένεση, αλλά και νεότερα μόρια όπως η visfatin και η apelin (Ronti T 2006, Trayhurn P 2006).

Πιο συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες περιλαμβάνουν τον TNF-α και την IL-6. Ο TNF-α, αρχικά περιγράφηκε ως μία αιτία νέκρωσης όγκων σε σηπτικά ζώα και συσχετίστηκε με καταστάσεις που προκαλούν καχεξία. Στον άνθρωπο, εμφανίζει διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες και εκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία από τα μακροφάγα κύτταρα που συγκεντρώνονται στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων, ενώ τα λιποκύτταρα παράγουν κυρίως μία μη εκκρινόμενη, συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη μορφή του (Weisberg SP 2003, Xu H 2002). Διεγείρει την λιπόλυση, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του mRNA του TNF-α σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), το επί τοις εκατό ποσοστό λίπους του σώματος, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αρτηριακή υπέρταση (Porter MH 2002). Η κύρια δράση του TNF-α στις αγγειοπαθητικές διαδικασίες είναι έμμεση και αφορά την εμπλοκή του στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και κατά συνέπεια υπεργλυκαιμίας. Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος του TNF-α στην έκφραση και άλλων λιποκινών, καθώς αυξάνει την έκφραση της λεπτίνης και της IL-6, ενώ μειώνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης (adiponectin), η οποία θεωρείται ότι ασκεί ευεργετική επίδραση. Η αυξημένη έκφραση του παράγοντα αυτού στην παχυσαρκία, σε συνδυασμό με την μειωμένη έκφραση της adiponectin θεωρείται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου (Sonnenberg GE 2004). Έτσι, ο λιπώδης ιστός συμβάλλει εξίσου στην έκκριση και κυκλοφορία του IL-6, με τα μεγαλύτερα ποσά να εκκρίνονται από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Μελέτες δείχνουν ότι η IL-6 συνεισφέρει στην χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία, ενώ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και διαβήτη τύπου II, ενδεχομένως λόγω της αυξημένης παραγωγής CRP, ινωδογόνου και πρωτεϊνών οξείας φάσης (Fain JN 2004).

Από τις πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, σημαντικός είναι ο ρόλος των παραγόντων D (adipsin), C3 και B του συμπληρώματος. Η adipsin είναι μία εκκρινόμενη πρωτεάση σερίνης, ενώ η ASP (acylation-stimulating protein) είναι μία πρωτεΐνη που προκύπτει από την αλληλεπίδραση της adipsin με τους παράγοντες C3 και B του συμπληρώματος. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν σημαντική αύξηση των επιπέδων της ASP σε παχύσαρκους, αφού η ASP επάγει την αποθήκευση τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα, διεγείροντας την επανεστεροποίηση των λιπαρών οξέων, αλλά και την μεταφορά γλυκόζης, αναστέλλοντας την λιπόλυση, ενώ φαίνεται ότι διαδραματίζει ρόλο τόσο στην διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης, όσο και στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Miner JL 2004, Maslowska M 1999, Cianflone K 2003).

Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος της αδιπονεκτίνης, μίας αδιποκίνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα και έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες τόσο στην καρδιά όσο και στο αγγειακό σύστημα. Ειδικότερα, η αδιπονεκτίνη αντιστρέφει τις επιζήμιες επιδράσεις που

προκαλεί ο TNF-α στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μειώνει την προσκόλληση του σε αυτά, αναστέλλοντας την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον η αδιπονεκτίνη αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα του αγγειακού μονοξειδίου του αζώτου (NO), ενώ μειώνει την δραστικότητα του νικοτιναμιδίου αδενίνης δινουκλεοτιδίου φωσφορικού οξέος (NADPH) στους ανθρώπους. Η δράση της είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για το μυοκάρδιο, καθώς μειώνει το μέγεθος του ισχαιμικού εμφράγματος, αναστέλλει την αυτοφαγία των καρδιομυοκυττάρων και αναστρέφει την ανώμαλη καρδιακή αναδιαμόρφωση. Παρά όμως τις ευεργετικές επιδράσεις της αδιπονεκτίνης, τόσο in vitro όσο και in vivo, οι κλινικές εφαρμογές της ως βιοδείκτης δεν είναι ιδιαίτερα σαφείς (Yokota T 2000, Ouchi N 1999, Wolf AM 2004, Yamaguchi N 2005, Neumeier M 2006).

Μία άλλη πρωτεΐνη που συντίθεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα ως απάντηση σε μεταβολές στις αποθήκες λίπους, είναι η λεπτίνη η οποία δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα καταστέλλοντας την πρόσληψη τροφής, ενώ ρυθμίζει την όρεξη και συνεπώς την κατανάλωση ενέργειας, αλλά και τον μεταβολισμό. Στην παχυσαρκία παρατηρείται αντοχή στην λεπτίνη και υπερλεπτιναιμία. Εκτός όμως από την χρήση της λεπτίνης ως δείκτη παχυσαρκίας, οι περισσότερες κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα, έχουν συσχετίσει τα αυξημένα επίπεδα αυτής στο πλάσμα, με υψηλότερο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια (Blucher S 2004). Γενικά, η λεπτίνη θεωρείται φλεγμονώδης λιποκίνη και εμφανίζει δομική ομοιότητα με άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επιπλέον, η λεπτίνη φαίνεται ότι συμμετέχει στην απόπτωση των καρδιακών κυττάρων, αλλά και στην υπερτροφία του μυοκαρδίου, ενώ υπάρχουν και κάποιες μελέτες που δείχνουν ότι μπορεί να έχει και καρδιοπροστατευτική δράση. Τέλος, η λεπτίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή και παραγωγή NO, ενώ η κεντρική της δράση, αυξάνει τη αρτηριακή πίεση (Tilg H 2006).

Το αγγειοτενσινογόνο, καθώς και τα υπόλοιπα συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), συμπεριλαμβανομένων της ρενίνης, του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, της αγγειοτενσίνης II και των AT-1 και AT-2 υποδοχέων της, παράγονται και εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό (Pantanetti P 2004). Η ενεργοποίηση του συστήματος RAS και τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης στο πλάσμα, φαίνεται ότι έχουν θετική συσχέτιση με την μάζα του σωματικού λίπους (Boustany CM 2004), καθώς αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσινογόνου και αγγειοτενσίνης II, παρατηρούνται στην παχυσαρκία και συνδέονται με αγγειακή φλεγμονή, αγγειογένεση, υπέρταση και αθηρωματικές βλάβες, ενώ η δράση του RAS έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (Engelis S 2003, Schieffer B 2004).

Ο PAI1 (Plasminogen activator inhibitor-1) επίσης είναι μία πρωτεΐνη της πήξης του αίματος. Σε καταστάσεις φλεγμονής και παχυσαρκίας, τα αυξημένα επίπεδα του, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση (Fay WP 2004). Ο PAI1 είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που δρα εμποδίζοντας την παραγωγή πλασμίνης και συνεπώς και την ινωδόλυση. Η ελαττωμένη ινωδόλυση,

σε συνδυασμό με την επαγόμενη από την παχυσαρκία αύξηση των παραγόντων πήξης και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προδιαθέτουν για αθηρογένεση και κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών θρομβώσεων. Η αύξηση παραγωγής του PAI1, αποδίδεται στην αύξηση της παραγωγής του από τον λιπώδη ιστό και σχετίζεται με τη σπλαχνική παχυσαρκία. Με τη σπλαχνική παχυσαρκία, σχετίζεται και η αύξηση της κυκλοφορίας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGF (vascular endothelial growth factor), ο οποίος επάγει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ αυξάνει και τη διαπερατότητα των αγγείων (De Taeye B 2005).

Τέλος, νεότερα μόρια όπως η visfatin και η apelin φαίνεται ότι εκκρίνονται εξίσου από τον λιπώδη ιστό. Η visfatin εκφράζεται από τον λιπώδη ιστό, ενώ φαίνεται ότι τα επίπεδα αυτής της λιποκίνης, σχετίζονται θετικά με την μάζα του σπλαχνικού λίπους. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα visfatin του πλάσματος, σχετίζονται σημαντικά με την εκατοστιαία περιεκτικότητα του σώματος σε λίπος, το δείκτη μάζας σώματος και τα επίπεδα mRNA στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό, αλλά όχι με τη μάζα του σπλαχνικού λίπους ή το λόγο περιφέρειας μέσης προς ισχία (Fukuhara A 2005). Ομοίως, τα λιποκύτταρα και το αγγειακό-στρωματικό κλάσμα του λιπώδους ιστού έχουν αναγνωριστεί επίσης και ως πηγές σύνθεσης της apelin, ενώ εκκρίνεται σε σημαντικά ποσά από τα ώριμα λιποκύτταρα, με τα επίπεδα της να είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε άτομα παχύσαρκα, με υπερινσουλιναίμια και υπεργλυκαιμία. Η apelin εμφανίζει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, ισχυρότερη από αυτή των ανταγωνιστών ασβεστίου, τη νιτρογλυκερίνη και την υδραλαζίνη, προκαλώντας διαστολή των αρτηριδίων και ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων. Αντίθετα η άμεση επίδρασή της στα λεία μυικά κύτταρα προκαλεί αγγειοσύσπαση (Boucher J 2005).

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> – Παχυσαρκία**

### **4.1. Ορισμός και αίτια της παχυσαρκίας**

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία ορίζονται ως ανώμαλη ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που μπορεί να βλάψει την υγεία. Η βασική τους αιτία είναι μία ενεργειακή ανισορροπία μεταξύ των θερμίδων που προσλαμβάνονται και των θερμίδων που καταναλώνονται, καθώς την τελευταία δεκαετία υπήρξε σε παγκόσμιο επίπεδο μία αυξημένη πρόσληψη τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, με παράλληλη αύξηση της σωματικής αδράνειας λόγω της όλο και πιο καθιστικής φύσης πολλών μορφών εργασίας, της αλλαγής των τρόπων μεταφοράς και της αυξανόμενης αστικοποίησης. Οι αλλαγές στα πρότυπα της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας είναι επίσης αποτέλεσμα



των περιβαλλοντικών και κοινωνικών αλλαγών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την έλλειψη υποστηρικτικών δομών της πολιτείας σε τομείς όπως η υγεία, η γεωργία, οι μεταφορές, το περιβάλλον, η επεξεργασία τροφίμων, αλλά και η εκπαίδευση των πολιτών (WHO 2004, Sinti S 2005).

Η εκπαίδευση των πολιτών σε ατομικό επίπεδο, έγκειται, στην μείωση πρόσληψης λιπαρών τροφών και σακχάρων, στην αύξηση κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης και καρπών με κέλυφος και στην αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (60 λεπτά ημερησίως για τα παιδιά και 150 λεπτά εβδομαδιαίως για τους ενήλικες). Η ατομική ευθύνη όμως μπορεί να έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα όταν οι άνθρωποι δύνανται να έχουν πρόσβαση σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής. Συνεπώς είναι ευθύνη και της κοινωνίας, μέσα από την συνεργασία δημόσιων και ιδιωτικών φορέων να παρέχουν διατροφικές επιλογές διαθέσιμες, προσιτές και εύκολα προσβάσιμες σε όλους, ειδικά στα φτωχότερα άτομα. Σημαντικό ρόλο όμως στην προώθηση της υγιεινής διατροφής, μπορεί να διαδραματίσει και η βιομηχανία τροφίμων μέσα από την μείωση της περιεκτικότητας σε λιπαρά, ζάχαρη και αλάτι των επεξεργασμένων τροφίμων, την εξασφάλιση υγιεινών και θρεπτικών επιλογών σε προσιτές τιμές και εύκολα προσβάσιμες σε όλους τους καταναλωτές και την προσεκτική προώθηση τροφίμων που απευθύνονται κυρίως σε παιδιά και εφήβους (WHO 2004).

#### 4.2. Μεταβολές του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία

Κατά την παχυσαρκία, ποικίλες αλλαγές λαμβάνουν χώρα στο λιπώδη ιστό. Οι αλλαγές αυτές αφορούν τόσο στις δομικές, όσο και στις λειτουργικές παραμέτρους του ιστού, ενώ ιδιαίτερα σημαντικό είναι, αν οι μεταβολές αυτές είναι αναστρέψιμες ή όχι με την απώλεια βάρους (Scheen AJ 2002)

Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων (υπερπλασία), αύξηση του μεγέθους αυτών (υπερτροφία), διήθηση των αποθηκών λίπους από μονοκύτταρα, καθώς και από μία σχετική αραιώση τόσο των αιμοφόρων αγγείων, όσο και των νευρικών δομών στο λιπώδη ιστό. Η διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων για ουσίες που διαχέονται παθητικά είναι επίσης ελαττωμένη στην παχυσαρκία, ενώ ελαττωμένη φαίνεται να είναι και η απελευθέρωση αδρεναλίνης από τα νεύρα του λιπώδους ιστού (Janssen I 2002, Bujalska IJ 1997).

Ακόμη, μεγάλος αριθμός πρωτεϊνικών παραγόντων συντίθενται και εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό. Στην παχυσαρκία, λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού, η απελευθέρωση των λιποκινών είναι αυξημένη στο σύνολο του λιπώδους ιστού. Χαρακτηριστική εξαίρεση αποτελεί η *adiponectin*, η οποία στην παχυσαρκία ελαττώνεται τόσο ανά μονάδα μάζας του λιπώδους ιστού, όσο και στα συνολικά επίπεδα (Gimeno RE 2005).

Μελέτες που αφορούν στη φυσιολογική λειτουργία του λιπώδους ιστού, συγκλίνουν στο ότι στην παχυσαρκία, η ανταπόκριση του λιπώδους ιστού σε διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων είναι η λήψη τροφής, η νηστεία και η άσκηση, είναι ελαττωμένη. Ο λιπώδης ιστός αδυνατεί να μεταβάλλει την αιματική του ροή, να προβεί στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και να ρυθμίσει την ενεργότητα των ενζύμων λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL) ως απάντηση σε φυσιολογικά ερεθίσματα. Οι περισσότερες όμως από τις μεταβολές που συμβαίνουν στο λιπώδη ιστό κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας, φαίνεται πως είναι αναστρέψιμες με την απώλεια βάρους (Ardilouze JL 2004, Coppack SW 2005).

Τέλος, αξιολογούμενες είναι και οι μεταβολές που συμβαίνουν και σε άλλους ιστούς εκτός του λιπώδους, στην κατάσταση της παχυσαρκίας. Έτσι, η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στην παχυσαρκία, συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα λιπώδους διήθησης του ήπατος, ενώ αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος παρατηρείται και στους σκελετικούς μύες, καθώς και στα περισσότερα όργανα, όπου υπάρχει σημαντική αύξηση των λιποκυττάρων (Coppack SW 1996, Kanaley JA 1993).

#### 4.3 Μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη με σημαντικές ενδοκρινείς λειτουργίες. Διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης από τα σκελετικά μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα και αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Αποτελεί το σημαντικότερο ρυθμιστή των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος. Επιπλέον, η ινσουλίνη διεγείρει τη λιπογένεση και τη σύνθεση γλυκογόνου και πρωτεϊνών στο λιπώδη ιστό, στα ηπατικά και σκελετικά κύτταρα, ενώ αναστέλλει την γλυκογονόλυση, τη λιπόλυση και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών.

Το 1988 ο G.Reaven χρησιμοποίησε τον όρο «Σύνδρομο X» για να περιγράψει ένα σύνολο παραγόντων, με σημαντικότερο την αντίσταση στην ινσουλίνη, που σχετίζονταν με την στεφανιαία νόσο. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του συνδρόμου X ήταν η υπερινσουλιναιμία, η ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, η ελαττωμένη HDL και η αρτηριακή υπέρταση.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οριστεί ως η ανεπαρκής ανταπόκριση των οργάνων στόχος (ήπαρ, σκελετικά μυϊκά κύτταρα και λιπώδης ιστός ) σε φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος. Η παρεμπόδιση της μεταγωγής του σήματος κατά μήκος του φυσιολογικού σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης, φαίνεται πως είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός που ευθύνεται για την αντίσταση στη δράση της ορμόνης. Η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας.

Σύμφωνα με νεότερα στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τα κριτήρια για τον καθορισμό του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την

αυξημένη γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας, τον διαβήτη τύπου II, την κεντρική παχυσαρκία ( υπολογίζεται από το waist-to-hip ratio όπως θα αναλυθεί παρακάτω), τη δυσλιπιδαιμία και την υψηλή αρτηριακή πίεση.

Τέλος, παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία, φαίνεται να σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση. Στην παθογένεια της τελευταίας, σημαντικό ρόλο κατέχουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF-α), ο οποίος έχει σημαντική επίδραση στην ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη, καθώς και στο μεταβολισμό της γλυκόζης (Day C 2007, The DECODE Study Group 2005).

#### 4.4. Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος στους ενήλικες

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index ή BMI), αποτελεί μέτρο για την ένδειξη της διατροφικής κατάστασης στους ενήλικες. Ορίζεται ως το βάρος ενός ατόμου σε χιλιόγραμμα διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του ατόμου σε μέτρα (kg/m<sup>2</sup>):

$$\text{BMI} = \frac{\text{βάρος(kg)}}{[\text{ύψος(m)}]^2}$$

Ο δείκτης αυτός αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μέσο για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε υπέρβαρους και παχύσαρκους. Η χρήση του για την κατηγοριοποίηση του βάρους, επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η εθνικότητα, η ηλικία (υπάρχουν διαφορετικά όρια για άτομα κάτω των 18 ετών), οι διάφορες παθολογικές καταστάσεις και η σύσταση του σώματος (για παράδειγμα ασθενείς με οιδήματα ή αθλητές με αυξημένο μυϊκό ιστό). Ο BMI έχει οριστεί ως δείκτης κινδύνου της νόσου καθώς όσο βρίσκεται σε επίπεδα είτε κατώτερα είτε ανώτερα του φυσιολογικού, ο ασθενής έχει αυξημένο κίνδυνο για διάφορες παθολογικές καταστάσεις, με τα κατώτερα επίπεδα να σχετίζονται με κακή θρέψη και ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά και με τα ανώτερα επίπεδα να σχετίζονται με καρδιομεταβολικά νοσήματα, σκελετικά προβλήματα και καρκίνο.

Ο συγκεκριμένος δείκτης αναπτύχθηκε από τον Adolphe Quetelet κατά τη διάρκεια του 19<sup>ου</sup> αιώνα και η αρχική του ονομασία ήταν δείκτης Quetelet. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 70, οι ερευνητές, βασιζόμενοι στα στοιχεία που έλαβαν από μία έκθεση μελέτης επτά χωρών, παρατήρησαν ότι ο δείκτης μάζας σώματος μπορούσε να λύσει προβλήματα που σχετίζονταν με την σύσταση και την περιεκτικότητα του σώματος σε λίπος. Για τους ενήλικες άνω των 20 ετών, ο BMI εμπίπτει σε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες, ενώ βρέθηκε ότι οι ασιατικοί πληθυσμοί έχουν διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ του BMI, του ποσοστού σωματικού λίπους και των κινδύνων για τη υγεία σε σχέση με τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (World Health Organization Expert consultation 2004).

**Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση βάσει σωματικού βάρους και φυλής (World Health Organization, 2004)**

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>) για άτομα ασιατικής καταγωγής</b>	<b>Κατηγοριοποίηση βάσει σωματικού βάρους</b>
Κάτω από 18,5	Κάτω από 18,5	Λιποβαρής
18,5-24,9	18,5-22,9	Κανονικό βάρος
25,0-29,9	23-27,4	Υπέρβαρος ή προ-παχυσαρκία
30,0-34,9	27,5-32,4	Κατηγορία παχυσαρκίας I
35,0-39,9	32,5-37,4	Κατηγορία παχυσαρκίας II
Πάνω από 40	Πάνω από 37,5	Κατηγορία παχυσαρκίας III ή νοσογόνος παχυσαρκία

Όπως λοιπόν διαπιστώνουμε, για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παραπάνω κατάταξη με βάση τον δείκτη μάζας σώματος, είναι απαραίτητη η μέτρηση του σωματικού βάρους. Η μέτρηση του σωματικού βάρους θα πρέπει να είναι επαναλαμβανόμενη και σε συγκεκριμένα διαστήματα. Όταν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις γίνονται ανά εβδομάδα ή μήνα, παρέχουν πληροφορίες για την ποσοστιαία μεταβολή του βάρους, συμβάλλοντας έτσι στην αξιολόγηση της αύξησης ή της μείωσης του βάρους που προκύπτει από κάποια διαιτολογική παρέμβαση ή κάποιο νόσημα. Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του βάρους ανά ημέρα, πιθανόν να αντικατοπτρίζουν αλλαγές στην ισορροπία των υγρών στο σώμα. Σε κάθε άλλη περίπτωση, η καθημερινή εκτίμηση του σωματικού βάρους δεν παρέχει κάποια αξιόπιστη πληροφόρηση σχετικά με τυχόν αλλαγές στη σύσταση του σώματος όπως για παράδειγμα ως προς την περιεκτικότητα σε λίπος, καθώς αυτήν δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ημερήσια βάση (Gandy 2014).

Οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τις μετρήσεις του σωματικού βάρους, είναι ποικίλοι. Σημαντικό ρόλο παίζει, όπως προαναφέρθηκε, η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των ζυγαριών και της διαδικασίας ζύγισης. Οι ζυγαριές θα πρέπει να είναι ρυθμισμένες και ζυγοσταθμισμένες και η ζύγιση να γίνεται στην ίδια ζυγαριά, την ίδια περίπου ώρα της ημέρας και με παρόμοια ένδυση (ελαφρά και χωρίς παπούτσια). Διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως κατακράτηση υγρών, περιφερικά οιδήματα ή ασκίτης, μπορούν να προσθέσουν από 1-14 κιλά, γι' αυτό θα πρέπει να υπολογίζεται και να αφαιρείται κάθε φορά από το μετρούμενο σωματικό βάρος.

Στην πράξη, δεν μπορούμε να μετρήσουμε απευθείας τα υγρά που κατακρατούνται στο σώμα, ώστε να τα αφαιρέσουμε και να βρούμε το πραγματικό βάρος του σώματος. Για τον λόγο αυτό έχουν προταθεί κάποιες θεωρητικές προσεγγίσεις που υπολογίζουν περίπου 2,2 κιλά υγρών στην περίπτωση του ήπιου ασκίτη, 6 κιλά στο μέτριο και 14 κιλά στο σοβαρό. Κατά ανάλογο τρόπο τα προτεινόμενα ποσά υγρών στο ήπιο, μέτριο και σοβαρό περιφερικό οίδημα είναι 1, 5 και 10 κιλά αντίστοιχα. Όμοια, σε περιπτώσεις ακρωτηριασμών ή προσθετικών μελών, θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη προσαρμογή του σωματικού βάρους (Madden & Wicks 1994)

Τέλος, για τον σωστό υπολογισμό του BMI, είναι εξίσου απαραίτητο με το σωματικό βάρος, να γίνει σωστή εκτίμηση του ύψους η οποία συνήθως γίνεται με την χρήση μεζούρας ή αναστημόμετρου. Το άτομο θα πρέπει να βρίσκεται σε όρθια θέση, χωρίς παπούτσια, ακουμπώντας τις πτέρνες, την πλάτη και το πίσω μέρος του κεφαλιού στο αναστημόμετρο, κρατώντας το κεφάλι προσανατολισμένο στο λεγόμενο “Frankfort horizontal plane”, που είναι η οριζόντια γραμμή που εκτείνεται από το κάτω μέρος της κόγχης του ματιού ως το μέσο περίπου του αυτιού να βρίσκεται παράλληλα με το έδαφος. Σε αρκετές περιπτώσεις είναι πρακτικά δύσκολη η μέτρηση του ύψους ενός ανθρώπου, όπως σε περιπτώσεις που ένας ασθενής είναι κλινήρης, έχει ημιπληγία ή πάσχει από παθήσεις της σπονδυλικής στήλης, όπου χρησιμοποιείται συχνά το εκτιμώμενο ύψος, το οποίο έχει δηλώσει είτε ο ίδιος ο ασθενής ή το οικείο περιβάλλον του. Άλλες μέθοδοι εκτίμησης του ύψους που μπορούμε να αναφέρουμε για αυτές τις περιπτώσεις ασθενών που δεν μπορούν να σταθούν όρθιοι, είναι το ύψος γόνατος και το ήμισυ του ανοίγματος των χεριών του ασθενούς, μέθοδοι που δεν θα αναλυθούν περαιτέρω (Gandy 2014).

#### 4.5. Παιδική παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος

Η χρήση του BMI συνιστάται εξίσου σε παιδιά και εφήβους. Αν και στα παιδιά ο BMI υπολογίζεται όπως και στους ενήλικες με τον υπολογισμό του βάρους και του ύψους του σώματος του παιδιού, η ερμηνεία του όμως είναι λίγο διαφορετική από αυτή των ενηλίκων (Dietz WH 1999). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο δείκτης αυτός δεν θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστος, καθώς δεν έχει άμεση γραμμική συσχέτιση με το ποσοστό λίπους. Έτσι σε μία μελέτη, ο BMI εξήγησε μόνο το 65% περίπου του σωματικού λίπους σε παιδιά (Pietrobelli A 1998), ενώ μία δεύτερη μελέτη, μετά από στατιστική διόρθωση για το φύλο και το στάδιο ανάπτυξης κατά Tanner, κατάφερε να εξηγήσει μόλις το 76% του λίπους. Τα αποτελέσματα αυτά, οφείλονται στο γεγονός ότι στα παιδιά και τους εφήβους, το σωματικό λίπος αλλάζει ανάλογα με την ηλικία, ενώ ταυτοχρόνως η αναλογία μεταξύ βάρους και ύψους, διαφέρει μεταξύ των κοριτσιών και των αγοριών της ίδιας ηλικίας. Συνεπώς παιδιά με αυξημένη μυϊκή ή οστική μάζα, κινδυνεύουν να χαρακτηριστούν ως υπέρβαρα, κάτι που δεν συμβαδίζει με τις καμπύλες ανάπτυξης, οι οποίες έχουν δημιουργηθεί και χρησιμοποιούνται από τους παιδιάτρους και τους διαιτολόγους για την ακριβέστερη αξιολόγηση του βάρους σε αυτές τις ηλικίες

(Charney E 1998). Γι' αυτό, επειδή από την έναρξη της εφηβικής ηλικίας, το βάρος που αντιστοιχεί στην ηλικία δεν είναι ικανοποιητικό κριτήριο για την εκτίμηση του ελλειπούς ή του υπέρμετρου βάρους, μετά την ηλικία των 10 ετών είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται οι καμπύλες του δείκτη μάζας σώματος (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO Child Growth Standards).

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε βάθος πολλών ετών, έδειξαν να υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ του BMI στην παιδική και εφηβική ηλικία, με τα ποσοστά θνησιμότητας που εμφανίστηκαν στην ενήλικη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, μετά από παρακολούθηση 31,5 ετών, έφηβοι με BMI μεγαλύτερο από το 95ο εκατοστημόριο στις καμπύλες ανάπτυξης, που θεωρήθηκε το ανώτατο φυσιολογικό όριο, είχαν μια αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στην ενήλικη ζωή κατά 30%. Μια άλλη μελέτη, μετά από 55 χρόνια παρακολούθησης, ανέφερε αύξηση της θνησιμότητας σε άνδρες (δεν παρατηρήθηκε σε γυναίκες) που ήταν υπέρβαροι ως έφηβοι ( $BMI > 75$ ο εκατοστημόριο στον Αμερικανικό πληθυσμό), σε σύγκριση με εκείνους που ήταν αδύνατοι ( $BMI$  μεταξύ 25ου- 49ου εκατοστημορίου).

Εξίσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ονομαζόμενη αναστροφή του δείκτη μάζας σώματος (adiposity rebound) που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και είναι το σημείο όπου η καμπύλη του δείκτη μάζας σώματος μετά από μία αύξηση στην βρεφική ηλικία, ακολουθείται από μία πτώση στην νηπιακή και προσχολική ηλικία, η οποία καταλήγει και πάλι σε μία τελική αύξηση. Η ηλικία που παρατηρείται αυτή η αναστροφή είναι γύρω στο 6ο – 7ο έτος ζωής (Luciano A 1997, Hosseini M 1999). ενώ μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση, μεταξύ της ηλικίας αναστροφής του BMI στην παιδική ηλικία, με την τιμή του BMI που θα έχει το παιδί αυτό ως ενήλικας, στην ηλικία των 18 και 21 ετών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η πρόωγη εμφάνιση αναστροφής του BMI, συνδέεται με την πρόωγη εμφάνιση παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή και μάλιστα πριν από την ηλικία των 25 ετών (Whitaker RC 1998).

Συνοψίζοντας, η παιδική παχυσαρκία, πρόβλημα με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, οφείλει να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά από τον σύγχρονο παιδίατρο, ώστε να αποφευχθούν οι πιθανές άμεσες και απώτερες επιπλοκές της, καθώς από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, φάνηκε ότι η παιδική και εφηβική παχυσαρκία, εμφάνισαν μία θετική συσχέτιση με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την ενήλικη ζωή.

#### 4.6. Δείκτες που εκτιμούν την κατανομή του λίπους στο σώμα

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω, ο BMI είναι ένας καλός δείκτης της μεταβλητότητας των αποθεμάτων ενέργειας, που εξαρτάται όμως μόνο από το ύψος και το βάρος χωρίς να λαμβάνει υπόψη την σύσταση του σώματος, την κατανομή μεταξύ λίπους και μυών, καθώς και τα διαφορετικά ποσοστά λίπους με βάση την ηλικία, το φύλο, αλλά και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Συνεπώς ο BMI δεν μπορεί από μόνος του να αποτελέσει αξιόπιστο μέτρο

υπολογισμού της περιεκτικότητας λίπους στο σώμα, για τον λόγο αυτό θα ήταν χρήσιμο να ληφθούν περισσότερα ανθρωπομετρικά δεδομένα, όπως για παράδειγμα το επί τοις εκατό ποσοστό λίπους και οι διάφορες πτυχωσεις δέρματος. Η συσχέτιση μεταξύ βάρους και κινδύνων για την υγεία, δεν είναι εύκολο έργο και θα πρέπει να γίνεται επιστημονικά χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες τεχνικές. Άλλα μέτρα, όπως η περιφέρεια μέσης και ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων, μπορούν να συμπληρώσουν τις εκτιμήσεις του BMI. Οι περιφέρειες αυτές μπορούν να εκτιμηθούν με την χρήση μεζούρας. Η περιφέρεια μέσης μετριέται σε όρθια θέση με την κοιλιά χαλαρή, τα πόδια το ένα δίπλα στο άλλο και τα χέρια να κρέμονται στο πλάι. Η μεζούρα τοποθετείται στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στη κατώτερη πλευρά και τη λαγόνια ακρολοφία και εκτιμάται με τον ασθενή σε εκπνοή. Διατηρώντας τον ασθενή στην ίδια στάση, μετριέται με την μεζούρα η περιφέρεια των ισχίων στο σημείο της μεγαλύτερης περιφέρειας. Στη συνέχεια χρησιμοποιούνται οι δύο αυτές περιφέρειες και υπολογίζεται ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων (waist-to-hip ratio). Και οι δύο αυτοί δείκτες εκτιμούν την κατανομή του λίπους, με στόχο κυρίως την αξιολόγηση της κεντρικής εναπόθεσης αυτού, η οποία σχετίζεται πιο ισχυρά με τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σχέση με το ποσοστό του συνολικού σωματικού λίπους. Η περιφέρεια μέσης τα τελευταία χρόνια θεωρείται πιο αξιόπιστη σε σχέση με τον λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, γιατί δείχνει ισχυρότερη συσχέτιση με την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Για τον λόγο αυτό οι διεθνείς συστάσεις θεωρούν ότι η περιφέρεια μέσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου σε κάθε κατηγορία του BMI, προκειμένου να ανιχνευτεί ο κίνδυνος καρδιομεταβολικών νοσημάτων (Perk 2012, WHO 1998, WHO 2004). Ο κίνδυνος νοσηρότητας υπολογίζεται επίσης συνδυάζοντας τις τιμές μεταξύ του BMI και της περιφέρειας μέσης, όπως περιγράφεται και στον παρακάτω πίνακα (WHO 2004).

**Πίνακας 3. Ταξινόμηση βάση περιφέρεια μέσης (World Health Organization, 2004)**

<b>Άνδρες</b>	<b>Περιφέρεια μέσης(cm)</b>	<b>Λόγος μέσης-ισχίων</b>
BMI $\geq 25$	$\geq 94$	$\geq 0.95$
BMI $\geq 30$	$\geq 102$	$\geq 0.95-1.00$
<b>Γυναίκες</b>	<b>Περιφέρεια μέσης(cm)</b>	<b>Λόγος μέσης-ισχίων</b>
BMI $\geq 25$	$\geq 80$	$\geq 0.80$
BMI $\geq 30$	$\geq 88$	$\geq 0.80-0.85$

#### 4.7. Στατιστικά στοιχεία σχετιζόμενα με την παχυσαρκία και το υπέρβαρο

Σύμφωνα με τα νεότερα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τόσο το υπερβολικό βάρος όσο και το η παχυσαρκία έχουν δείξει σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες με την συχνότητα εμφάνισης να έχει διπλασιαστεί μεταξύ 1980-2014.

Από το 2008 περισσότεροι από 1,4 δισεκατομμύρια ενήλικες, 20 ετών και άνω, ήταν υπέρβαροι, ενώ από αυτούς τους υπέρβαρους ενήλικες, πάνω από 200 εκατομμύρια άνδρες και σχεδόν 300 εκατομμύρια γυναίκες, ήταν παχύσαρκοι. Συνολικά δηλαδή, περίπου το 35% του ενήλικου πληθυσμού στον κόσμο ήταν υπέρβαροι, ενώ περισσότερο από το 10%, ήταν παχύσαρκοι.

Το 2013, 42 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, ενώ το 2016 περισσότερα από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-18 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα.

Το 2016, 39% των ενηλίκων (18% των ανδρών και 40% των γυναικών ηλικίας 18 ετών και άνω, ήταν υπέρβαροι ( $BMI >25 \text{ kg/m}^2$ ) και 11% των ανδρών και 15% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι ( $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ ), με περίπου 2 δισεκατομμύρια ενήλικες σε όλο τον κόσμο να είναι υπέρβαροι και από αυτούς, πάνω από μισό δισεκατομμύριο παχύσαρκοι, ενώ περίπου 3,4 εκατομμύρια ενήλικες πεθαίνουν κάθε χρόνο ως αποτέλεσμα του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας.

Τα διαρκώς αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας, ανάγκασαν τον ΠΟΥ να αναπτύξει ένα Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης (2013-2020) για την πρόληψη και τον έλεγχο μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, το οποίο εγκρίθηκε από τους αρχηγούς πολλών κρατών και κυβερνήσεων τον Σεπτέμβριο του 2011. Το παραπάνω πρόγραμμα θα συμβάλει στην πρόοδο σε 9 παγκόσμιους στόχους που θα πρέπει να επιτευχθούν μέχρι το 2025, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης κατά τουλάχιστον 25% της πρόωρης θνησιμότητας από μη μεταδιδόμενα νοσήματα, ανάμεσα στα οποία ανήκουν και τα παγκόσμια ποσοστά παχυσαρκίας (WHO 2018).

### **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> - Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια**

#### 5.1 Εισαγωγή

Η παχυσαρκία τα τελευταία χρόνια έχει γίνει παγκόσμια επιδημία τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Συνδέεται με πολυάριθμες επιπλοκές όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, ορισμένοι τύποι καρκίνου και η άπνοια κατά τον ύπνο. Στην πραγματικότητα, η



παχυσαρκία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, και οι κίνδυνοι για αυτή έχουν επίσης τεκμηριωθεί στα παχύσαρκα παιδιά. Η χρήση των υπηρεσιών υγείας και οι ιατρικές δαπάνες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τις σχετικές ασθένειες, έχουν αυξηθεί δραματικά και αναμένεται να συνεχίσουν να αυξάνονται (Must A 1999).

Εκτός από ένα μεταβαλλόμενο μεταβολικό προφίλ, σε ένα παχύσαρκο άτομο εμφανίζεται μία ποικιλία αλλαγών στην καρδιακή δομή και λειτουργία καθώς ο λιπώδης ιστός συσσωρεύεται σε υπερβολικές ποσότητες, ακόμη και αν δεν υπάρχουν συννοσηρότητες. Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συνδέονται επίσης με πολυάριθμες καρδιακές επιπλοκές, όπως στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιο θάνατο και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, εξαιτίας της επίδρασής τους στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η παχυσαρκία συνδέεται με μεγαλύτερη νοσηρότητα ακόμη και από το κάπνισμα, τον αλκοολισμό και την φτώχεια και αν συνεχιστούν οι τρέχουσες τάσεις, μπορεί σύντομα η παχυσαρκία να ξεπεράσει την κατάχρηση τσιγάρων η οποία θεωρείται ως η κύρια αιτία πρόκλησης θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες (Mitja Lainscak 1999-2010).

Συνοψίζοντας, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την καρδιά μέσω της επίδρασής της σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η δυσανεξία στη γλυκόζη, οι φλεγμονώδεις δείκτες και οι προθρομβωτικές καταστάσεις που προκύπτουν, καθώς και η αποφρακτική άπνοια ύπνου. Ωστόσο, η καρδιαγγειακή κλινική αξιολόγηση των παχύσαρκων ασθενών, μπορεί να είναι περιορισμένη λόγω της μορφολογίας του σώματος των ατόμων αυτών.

## 5.2. Μεταβολικό σύνδρομο και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου

Ο Δρ Neil Ruderman, ενδοκρινολόγος, καθηγητής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Βοστώνης, ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε το 1981 μία κατάσταση που χαρακτηρίστηκε ως “μεταβολικά παχύσαρκο φυσιολογικό βάρος” και αφορούσε ανθρώπους οι οποίοι ενώ ανήκαν στο εύρος του φυσιολογικού βάρους σύμφωνα με τα όρια του BMI, εμφάνισαν μεταβολικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων της ανοχής στην ινσουλίνη, των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων και του αυξημένου λίπους γύρω από την μέση (N. Ruderman 1981).

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για μελλοντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα κατά δύο με τρεις φορές σε σχέση με μεταβολικά υγιή άτομα. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στους παράγοντες που συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο, με τις κύριες λιποπρωτεϊνικές διαταραχές του συνδρόμου αυτού να είναι, η υπερτριγλυκεριδαιμία, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα μικρών πυκνών σωματιδίων LDL, ενώ παράλληλα το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με μεγάλου βαθμού αγγειακή βλάβη (Girman CJ 2004, Reaven GM 2004).

Η ινσουλίνη έχει σημαντικές αιμοδυναμικές δράσεις και υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ισχυρά αγγειοδιασταλτική ουσία. Επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία του ενδοθηλίου, τον τόνο των

αγγείων και την ιστική αιματική ροή, με απελευθέρωση τοπικών αγγειοδραστικών ουσιών, μεταξύ των οποίων είναι και το μονοξείδιο του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα στην ινσουλινοαντίσταση να παρατηρείται απώλεια της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης (Goff DC Jr 2003, Hu FB 2005, Potenza MA 2005).

Η ινσουλινοαντίσταση και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία που εμφανίζονται ως απόρροια του μεταβολικού συνδρόμου, διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με σκοπό την αύξηση της θερμογένεσης, την αποκατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου και την σταθεροποίηση του σωματικού βάρους. Η ενεργοποίηση όμως του συμπαθητικού συστήματος, επάγει αγγειοσυσπασση, αύξηση της καρδιακής παροχής και της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, δράσεις δηλαδή που ευνοούν την ανάπτυξη υπέρτασης. Επιπλέον, σε κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη, η παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (ET-1), η οποία είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, προκαλώντας υπέρταση. Τέλος, η αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσινογόνου στην παχυσαρκία συσχετίζεται επίσης με υπέρταση, καθώς ο λιπώδης ιστός συμβάλλει στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ το αγγειοτενσινογόνο, πρόδρομη ουσία της αγγειοσυσπαστικής αγγειοτενσίνης II, εκφράζεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα (Hu G 2004, Kim JA 2005).

Τέλος, νεότερα ευρήματα, υποδεικνύουν πως υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δεν μετρώνται συστηματικά, όπως είναι η ελαττωμένη ινωδόλυση, η υπερπηκτικότητα, το οξειδωτικό stress και η φλεγμονή, οι οποίοι ενδέχεται να σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο και συμβάλλουν εξίσου στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Girman CJ 2004, Reaven GM 2004).

### 5.3. Η αιμοδυναμική επίδραση της παχυσαρκίας στην καρδιακή λειτουργία

Η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση του συνολικού όγκου αίματος και της καρδιακής παροχής που οφείλεται στον αυξημένο μεταβολικό ρυθμό που εμφανίζουν τα παχύσαρκα άτομα, με αποτέλεσμα σε οποιοδήποτε επίπεδο δραστηριότητας, το καρδιακό φορτίο να είναι μεγαλύτερο για τα άτομα αυτά (Alpert MA 2001, Kasper EK 1992).

Πιο συγκεκριμένα, στην παχυσαρκία, είναι μεγάλες τόσο οι αιμοδυναμικές όσο και οι δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στην καρδιά, ενώ η υπερβολική συσσώρευση λίπους, οδηγούν σε αύξηση του όγκου της αριστεράς κοιλίας. Έτσι, τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλότερη καρδιακή παροχή και χαμηλότερη συνολική περιφερική αντίσταση, ενώ λόγω της συνεχούς αύξησης της πίεσης και του όγκου πληρώσεως της αριστεράς κοιλίας, προκαλείται διαστολή του κοιλιακού θαλάμου. Η διαστολή του κοιλιακού θαλάμου μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε αυξημένη τάση στα τοιχώματα, η οποία προδιαθέτει σε αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου και τελικά σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας οδηγεί τέλος στη διάταση του αριστερού κόλπου, η οποία είναι δυνατό να εμφανιστεί και σε νορμοτασικά παχύσαρκα άτομα. Η διάταση του αριστερού κόλπου

μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή απλά να αντανακλά μία φυσιολογική προσαρμογή στην αύξηση του όγκου αίματος, ενώ παράλληλα αυξάνει και ο κίνδυνος κοιλιακής μαρμαρυγής για τα άτομα αυτά (Messerli FH 1986, Ku CS 1994).

Η απώλεια βάρους μέσω της διατροφής και της άσκησης συνιστάται στη διαχείριση της παχυσαρκίας, δεν θα πρέπει όμως να παραβλέπεται ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη καρδιακή παροχή κατά τη διάρκεια της άσκησης (Backman L 1972, Alexander JK 1979), που συνοδεύεται από αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, η οποία συχνά υπερβαίνει τα 20 mmHg. Η μέση πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, είναι συνήθως εντός των ανωτέρων ορίων του φυσιολογικού σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά αυξάνει δυσανάλογα με την αυξημένη φλεβική επιστροφή κατά τη διάρκεια της άσκησης παχύσαρκων ατόμων, με κίνδυνο την αύξηση της συστολικής πίεσης, της καρδιακής παροχής καθώς και της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης. Μείωση του όγκου του αίματος συνοδεύει την μείωση του βάρους και μπορεί να βοηθήσει και στην ανακούφιση τυχόν οιδήματος και δύσπνοιας (Messerli FH 1987).

Τέλος, οι μεταβολικές ανωμαλίες που εμφανίζουν τα παχύσαρκα άτομα και περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την αντίστασης στην ινσουλίνη, των φλεγμονωδών δεικτών, της λιποτοξικότητας και των αδιποκινών, πιστεύεται ότι συμβάλλουν επίσης στην δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

#### 5.4. Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια μέσα από στατιστικές μελέτες

Καθώς είναι γνωστές οι επιδράσεις της παχυσαρκίας τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική λειτουργία της καρδιάς, υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα που αποδεικνύουν αυτή την ισχυρή σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας, του δείκτη μάζας σώματος και της καρδιακής ανεπάρκειας. Ενδεικτικά αναφέρονται κάποιες από τις μελέτες που έχουν δημοσιοποιηθεί.

Έτσι, σε μία μελέτη με 5.881 συμμετέχοντες, στη μελέτη Framingham Heart Study, οι Kencanaiah et al, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 14 ετών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, έδειξαν ότι για κάθε 1 kg/m<sup>2</sup> αύξησης του BMI, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε κατά 5% στους άνδρες και 7% στις γυναίκες, ενώ φάνηκε να υπάρχει μία βαθμιαία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε όλες τις κατηγορίες BMI (Kencanaiah S 2002).

Σε μία παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Alpert et al, στην οποία συμμετείχαν παχύσαρκα άτομα, διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια της νοσογόνου παχυσαρκίας, είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα λοιπόν με την μελέτη αυτή, το ένα τρίτο των παχύσαρκων ασθενών που συμμετείχε, εμφάνισε κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε δραματικά με την αύξηση της διάρκειας της παχυσαρκίας, με ποσοστά πάνω από 70% πιθανότητα

εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας για τα 20 έτη παχυσαρκίας και αντίστοιχα 90% στα 30 έτη παχυσαρκίας (Alpert M.A 1997).

Μια άλλη μελέτη που πραγματοποίησε ο Wannamethee και οι συνεργάτες του, βρήκαν ότι παχύσαρκα άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό νόσου στεφανιαίας αρτηρίας, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, που συσχετίστηκε με τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα, η οποία εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα των παχύσαρκων ατόμων (Wannamethee SG 2011).

Ομοίως, ερευνητές από τα πανεπιστήμια της Βορειοδυτικής και Νοτιοανατολικής Ευρώπης, μετά από μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποίησαν, σύμφωνα με την οποία παρακολούθησαν περισσότερους από 190.000 Αμερικανούς κατά το χρονικό διάστημα από το 1964-2015, διαπίστωσαν ότι το 15% αυτών, εμφάνισαν καρδιακές παθήσεις. Από αυτούς, βρέθηκε ότι οι άνδρες με φυσιολογικό βάρος ζούσαν έξι χρόνια περισσότερο από τους εκείνους που ήταν παθολογικά παχύσαρκοι. Όμοια, οι γυναίκες που έπασχαν από νοσηρή παχυσαρκία, έτειναν να ζουν δύο χρόνια λιγότερο σε σχέση με τις φυσιολογικού βάρους γυναίκες.

Τέλος, μία μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό The Lancet, εξέτασε τον ρόλο της παχυσαρκίας σε σχέση με τα ποσοστά θνησιμότητας λόγω παχυσαρκίας, λαμβάνοντας στοιχεία από περισσότερα από 10,6 εκατομμύρια άτομα που συμμετείχαν σε 239 μεγάλες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε 32 χώρες, σε διάστημα 45 ετών. Συνολικά καταγράφηκαν 1,6 εκατομμύρια θάνατοι για τα 14 κατά μέσο όρο χρόνια παρακολούθησης. Στις μελέτες αυτές, οι ερευνητές, εξέτασαν τον BMI των συμμετεχόντων, ενώ απέκλεισαν τους νυν ή πρώην καπνιστές, τους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και όσους πέθαναν τα πρώτα πέντε χρόνια της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες με φυσιολογικό BMI, είχαν τον χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας, πριν από τα 70 τους έτη, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο κίνδυνος όμως πρόωρης θνησιμότητας, αυξήθηκε σημαντικά στους υπέρβαρους και παχύσαρκους όλων των κατηγοριών κατά 31%, με κάθε 5 μονάδες αύξηση του BMI τους άνω του 25kg/m<sup>2</sup> (E. Di Angelantonio 2016).

## **Κεφάλαιο 6- Το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια**

### **6.1. Εισαγωγή**

Η παχυσαρκία και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι δύο από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Ενώ όπως έχει διαπιστωθεί μέσα από αρκετές μελέτες, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας είναι υψηλότερος για τους παχύσαρκους ασθενείς, παρά ταύτα, νεότερες μελέτες που αποσκοπούν στην αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρδιακής

ανεπάρκειας, έρχονται να ανατρέψουν τα δεδομένα και να διερευνήσουν τυχόν οφέλη ή κινδύνους θα μπορούσε να έχει η απώλεια βάρους (Horwich TB 2001).

## 6.2. Ορισμός του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η παχυσαρκία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνδέεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων της αθηροσκλήρωσης, της υπέρτασης, καθώς και της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ο διαρκώς αυξανόμενος επιπολασμός της, οδηγούν τους επαγγελματίες υγείας στην παροχή συμβουλών με σκοπό την μείωση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, έχει αποδειχτεί σε αρκετές μελέτες ότι η παχυσαρκία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έχει συνδεθεί με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (Kenchiah S 2002).

Πιο συγκεκριμένα, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έδειξαν ότι για τους ασθενείς αυτούς υπάρχει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, καθώς εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους ασθενείς ή τους ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (Lavie CJ 2013, Bozkurt B 2005). Αυτό το φαινόμενο περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Horwich et al. στην προσπάθεια τους να αξιολογήσουν τον ρόλο της παχυσαρκίας στην πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ονομάστηκε παράδοξο της παχυσαρκίας. Το πλεονέκτημα αυτό επιβεβαιώθηκε στην συνέχεια και από άλλες μελέτες και φάνηκε να υπάρχει ανεξάρτητα από τον τύπο, την αιτιολογία ή το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας (Horwich TB 2001), ενώ σύμφωνα με Σουηδούς επιστήμονες, η σχέση ανάμεσα στον BMI και τον πρόωρο θάνατο, είναι μία καμπύλη σχήματος U, καθώς τον χαμηλότερο κίνδυνο φαίνεται να αντιμετωπίζουν όσοι είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι κατηγορίας I (BMI μεταξύ 26,5 και 35), ενώ τον μεγαλύτερο όσοι έχουν είτε χαμηλότερο του φυσιολογικού βάρους (κάτω του 18,5), είτε υπερβολικό [BMI>40] (Arch Intern Med 2000).

## 6.3. Ερμηνεία του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η αρχική πιθανή εξήγηση που δόθηκε για την ερμηνεία του παράδοξου της παχυσαρκίας, βασίστηκε στο γεγονός ότι η εκούσια απώλεια βάρους σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, σχετίζεται με την καρδιακή καχεξία και τις επιπτώσεις αυτής (Khalid U 2013). Έτσι, σύμφωνα με τον Δρ Gregg Fonarow ο οποίος ήταν ένας από τους διευθυντές του προγράμματος προληπτικής καρδιολογίας στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας του Λος Άντζελες, οι παχύσαρκοι ασθενείς, έχουν περισσότερο λιπώδη ιστό ο οποίος αποτελεί μία μεγάλη αποθήκη ενέργειας. Όταν λοιπόν αναπτύσσεται μία χρόνια ασθένεια, το σώμα καθίσταται καταβολικό, κάτι το οποίο σημαίνει ότι χρειάζεται υψηλότερα αποθέματα ενέργειας και θερμίδων από ότι συνήθως. Συνεπώς, αν οι ασθενείς

είναι υπέρβαροι και διαθέτουν αυτά τα αποθέματα, μπορούν να μην υποσιτιστούν. Δηλαδή ο λιπώδης ιστός μπορεί να ασκήσει προστατευτικό ρόλο έναντι των μεταβολικών διαταραχών που προκαλεί η καρδιακή ανεπάρκεια και οι οποίες μπορούν να καταλήξουν στην καρδιακή καχεξία που όπως προαναφέρθηκε, οδηγεί στην προοδευτική απώλεια βάρους και σε μεταβολές στη σύνθεση του σώματος, δηλαδή σε καταστάσεις με καταστροφική πρόγνωση για τους ασθενείς αυτούς.

Σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία του παράδοξου της παχυσαρκίας, φαίνεται να διαδραματίζει και η αδιπνεκτίνη. Η αδιπνεκτίνη όπως προαναφέρθηκε, είναι μία κυτταροκίνη η οποία σε υγιή άτομα έχει αντίστροφη σχέση με τον BMI, ενώ χαμηλά επίπεδα αδιπνεκτίνης συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αδιπνεκτίνης, έτσι οι Kistorp et al, διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ αδιπνεκτίνης, BMI και θνησιμότητας σε 195 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αποδείχτηκε ότι υπέρβαροι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αδιπνεκτίνης, παράδοξα, είχαν καλύτερη πρόγνωση (Vasan RS 2003).

Εξίσου σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων σε παχύσαρκους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι δομικά παρόμοια πεπτίδια που παράγονται από τα κύτταρα όλου του σώματος. Δύο από τα πεπτίδια αυτά, που εκκρίνονται από τα καρδιομυοκύτταρα ως απόκριση στη διάταση του μυοκαρδίου, είναι τα Α-τύπου νατριουρητικά πεπτίδια (ANP) που εκκρίνονται από τα μυϊκά κύτταρα των κοιλιών της καρδιάς και τα Β-τύπου νατριουρητικά πεπτίδια (BNP) που εκκρίνονται από τα μυϊκά κύτταρα, τόσο των κόλπων όσο και των κοιλιών. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP, συμμετέχουν στην διατήρηση της ομοιόστασης μέσω της προαγωγής της διούρησης και αποβολής νατρίου (νατριούρηση). Παρόλο που το ANP ήταν το πρώτο νατριουρητικό πεπτίδιο που μελετήθηκε, αυτό που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική, είναι το BNP. Η χρήση του BNP αποτελεί σημαντικό δείκτη νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ συμβάλλει στην αξιολόγηση της κλινικής επιδείνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς τα επίπεδα του BNP είναι αυξημένα σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μία μελέτη 3.389 ασθενών οι Framingham et al, προσπάθησαν να διαπιστώσουν την σχέση μεταξύ BMI και νατριουρητικών πεπτιδίων σε παχύσαρκα άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και διαπίστωσαν παραδόξως, ότι αυτά εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές BNP σε σχέση με τα υπέρβαρα και φυσιολογικού βάρους άτομα (Kenchiah S 2002). Όμοια, μία βρετανική μελέτη που πραγματοποιήθηκε και περιελάμβανε 52 παχύσαρκα άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία ακολούθησαν ένα πρόγραμμα διατροφής και άσκησης, μετά από 52 εβδομάδες παρακολούθησης, διαπιστώθηκε ότι ενώ ο BMI είχε μειωθεί κατά 20%, τα επίπεδα του BNP είχαν σχεδόν διπλασιαστεί (Kistorp C 2014). Ο ακριβής μηχανισμός για την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων, δεν είναι ακόμα γνωστός, ενώ τα χαμηλά επίπεδα των BNP νατριουρητικών πεπτιδίων των παχύσαρκων

ατόμων, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση για την ύπαρξη ή μη καρδιακής ανεπάρκειας (Horwich TB 2006).

Επίσης, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο πλάσμα και ο αυξημένος λιπώδης ιστός σε υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δείχνουν να ασκούν προστατευτική δράση, καθώς οι λιποπρωτεΐνες είναι δυνατό να συνδέονται με τα κυκλοφορούντα στο πλάσμα λιποπολυσακχαρίδια, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριακών ενδοτοξινών και φλεγμονωδών κυτταροκινών. Με τον τρόπο αυτό καταφέρνουν να δράσουν ως παράγοντες αποτοξίνωσης του οργανισμού, βοηθώντας ταυτόχρονα και στην καλύτερη κλινική πορεία της νόσου (Niebauer J 1999).

Άλλοι ερευνητές, όπως ο Dr Lavie, αποδίδουν το φαινόμενο “παράδοξο της παχυσαρκίας” σε γενετική βάση, καθώς φαίνεται ότι τα άτομα με χρόνιες παθήσεις (διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα), εμφανίζουν γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες καθιστούν διαφορετικό τον τρόπο ανταπόκρισης του οργανισμού στην ασθένεια μεταξύ αδύνατων και παχύσαρκων ασθενών. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποίησαν ερευνητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Γρανάδας στην Ισπανία με επικεφαλής τον Dr. Francisco Ortega, ορισμένοι παχύσαρκοι άνθρωποι εμφανίζουν υγιή μεταβολισμό και συνεπώς δεν εμφανίζουν διαταραχές, όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Ακόμη έχουν ομαλή λειτουργία καρδιάς και πνευμόνων, ενώ η φυσική τους κατάσταση κρίνεται πολύ ικανοποιητική, παρά το πάχος τους (Francisco B. Ortega 2013). Μία άλλη πιθανή αιτία είναι ότι οι περισσότεροι ερευνητές εκτιμούν την παχυσαρκία μετρώντας συνήθως μόνο τον δείκτη μάζας σώματος. Ο BMI όμως δεν λαμβάνει υπόψη ούτε το σπλαχνικό λίπος, η ύπαρξη του οποίου σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ούτε την μυϊκή μάζα, ούτε τις μεταβολικές ανωμαλίες που μπορεί να προκληθούν λόγω ασθένειας.

Τέλος, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς, καταφεύγουν πολύ πιο νωρίς σε ιατρικές εξετάσεις και ακολουθούν πιο πιστά τις οδηγίες των γιατρών και την φαρμακευτική αγωγή, ενώ έχουν και μεγαλύτερης διαμέτρου αιμοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα να έχει καλύτερη πρόγνωση η ασθένειά τους, σε σχέση με έναν αδύνατο ασθενή που θα καθυστερήσει να λάβει την απαιτούμενη ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Σημαντικό ρόλο εκτός από την έγκαιρη διάγνωση, διαδραματίζει και η φυσική κατάσταση στην οποία βρίσκονται οι ασθενείς, καθώς μέσα από μία σειρά μελετών που διεξήγαγε ο Steven Blair στο Ινστιτούτο Cooper στο Ντάλας, έδειξε ότι η τακτική αερόβια άσκηση, ενώ δεν μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους, μπορεί όμως να μειώσει το λίπος στο ήπαρ το οποίο επιβαρύνει την εξέλιξη της νόσου. Συνεπώς, είναι προτιμότερο ένα άτομο να είναι υπέρβαρο και σε καλή σωματική κατάσταση, παρά αδύνατο και χωρίς σωματική άσκηση (Ming Wei 1999).

#### 6.4. Μελέτες που αποδεικνύουν το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους κατά 6% ορίζει την καχεξία. Η καχεξία είναι ένα σοβαρό επακόλουθο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και σχετίζεται με κακή πρόγνωση, γι' αυτό και θα πρέπει να αποφεύγεται (Mitja Lainscak 2008). Τα οφέλη από την απώλεια βάρους για την καρδιά, είναι πολλά και περιλαμβάνουν μείωση της μάζας και του πάχους της αριστεράς κοιλίας, ενώ οι παχύσαρκοι ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία, παρουσιάζουν βελτίωση τόσο της συστολικής, όσο και της αιμοδυναμικής λειτουργίας της καρδιάς. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι οι μεγάλες καρδιολογικές κλινικές παγκοσμίως προτείνουν στρατηγικές για την απώλεια βάρους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και BMI μεγαλύτερο από 40, δεν είναι ακόμη σαφές εάν η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών αυτών, αλλά και των ασθενών όλων των κατηγοριών ανάλογα με τον BMI. Έτσι, πολλές είναι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, οι οποίες προσπαθούν να αξιολογήσουν την επίδραση της εκ προθέσεως απώλειας βάρους στην θνησιμότητα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι περισσότερες μελέτες βέβαια αφορούν την χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ δεν είναι λίγες και οι μελέτες που αναφέρονται και στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο Δρ Karl Lavie, διευθυντής στο τμήμα καρδιακής αποκατάστασης και πρόληψης, στο Ινστιτούτο John Ochsner στη Νέα Ορλεάνη, ήταν ένας από τους πρώτους ερευνητές που προσπάθησε να τεκμηριώσει το παράδοξο της παχυσαρκίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια το 2002 (Lavie CJ 2003). Το 2007 μία μελέτη 11.000 Καναδών που διήρκεσε για περισσότερο από μία δεκαετία, διαπίστωσε ότι όσοι ήταν υπέρβαροι, είχαν τη χαμηλότερη ολική θνησιμότητα. Μέχρι σήμερα, οι επιστήμονες έχουν τεκμηριώσει τα ευρήματα αυτά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική νόσο, υπέρταση και διαβήτη, ενώ δεν έχουν πάψει να αναζητούν εξηγήσεις που να μπορούν να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό.

Το 2005, μία επιδημιολόγος η Katherine Flegal, αναλύοντας τα στοιχεία που έλαβε από την Έρευνα Εθνικής Εξέτασης για την Υγεία και την Διατροφή, διαπίστωσε ότι οι μεγαλύτεροι κίνδυνοι θανάτου βρίσκονταν στους ασθενείς που ανήκαν στα δύο άκρα, δηλαδή στους λιποβαρείς και στους παχύσαρκους σύμφωνα με την κατάταξη του BMI. Το χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας βρέθηκε να τον έχουν οι υπέρβαροι (ΔΜΣ 25-29,9), ενώ ούτε η μέτρια παχυσαρκία φαίνεται να αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με την κατηγορία του κανονικού βάρους (Flegal K 2013).

Σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποίησαν οι Lavie et al, μελέτησαν 209 ασθενείς με χρόνια συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, λαμβάνοντας υπόψη διάφορες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων του BMI, της επιφάνειας του σώματος, του σωματικού βάρους, του συνολικού σωματικού λίπους και του σπλαχνικού λίπους. Η μελέτη αυτή έδειξε μία αύξηση κατά 13% της θνησιμότητας, για κάθε 1% απόλυτης μείωσης του σωματικού λίπους, ενώ ο BMI και το συνολικό σωματικό λίπος ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες για την επιβίωση (Lavie CJ 2003).



Αντίστοιχη μελέτη των Fonarow et al, αποδεικνύει την ύπαρξη του παράδοξου της παχυσαρκίας στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 108.927 ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς αυτοί επιλέχθηκαν από τα μητρώα νοσηλείων 263 νοσοκομείων των Ηνωμένων Πολιτειών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν με βάση τον BMI και τα ποσοστά θνησιμότητας κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Στην μελέτη αυτή υπήρξε 10% μείωση της θνησιμότητας, για κάθε αύξηση του BMI κατά πέντε μονάδες (Anker SD 2003).

Όμοια με τις παραπάνω μελέτες, ερευνητές με επικεφαλής τον Oscar Angeras της Ιατρικής Σχολής του πανεπιστημίου του Goteborg, βρήκαν ότι οι λιποβαρείς ασθενείς με BMI χαμηλότερο από 18,5 kg/m<sup>2</sup>, είχαν υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου θανάτου, περίπου διπλάσιο σε σχέση με εκείνους που είχαν φυσιολογικό βάρος, ενώ τον χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισαν όσοι είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος [26,5-28 kg/m<sup>2</sup>] (Oskar A 2013).

Τέλος, το παράδοξο της παχυσαρκίας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο με συστολική (μειωμένο κλάσμα εξώθησης), όσο και με διαστολική (διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) δυσλειτουργία. Μία μεγάλη μελέτη, αξιολόγησε 7599 ασθενείς με διαφορετικό κλάσμα εξώθησης. Η μέση τιμή για το κλάσμα εξώθησης, ήταν 39% και πραγματοποίησε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, χωριστά για ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 40% και χωριστά για ασθενείς με μεγαλύτερο. Στην ανάλυση αυτή, το πλεονέκτημα επιβίωσης ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με BMI μεταξύ 30 και 34,9, ενώ η σχέση μεταξύ BMI και θνησιμότητας δεν μεταβλήθηκε με βάση την τιμή του κλάσματος εξώθησης (Kenchaiiah S 2007).

Συνοψίζοντας, μία μεγάλη μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε εννέα μελέτες και 28.209 ασθενείς, επιβεβαίωσε το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στις εννέα μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όλων των τύπων, από I-IV κατά NYHA. Όπως διαπιστώθηκε, οι ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία του υπέρβαρου με βάση τον BMI, εμφάνισαν τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σχέση με τους ασθενείς φυσιολογικού βάρους ή με τους παχύσαρκους ασθενείς σύμφωνα και πάλι με το BMI τους (Oreopoulos A. 2008).

#### 6.5. Μελέτες που αμφισβητούν την ύπαρξη του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Παρόλο που το παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια αποδείχτηκε μέσα από πολλές μελέτες, υπάρχουν και κάποιες μελέτες οι οποίες έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα. Μία τέτοια ήταν και η μελέτη των Adamopoulos et al., η οποία συμπεριέλαβε 7.788 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι παραπάνω ασθενείς στην συγκεκριμένη μελέτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα ανήκαν οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη και στην άλλη οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς διαβήτη. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, έχουν ιδιαίτερο

ενδιαφέρον καθώς φάνηκε ότι το παράδοξο της παχυσαρκίας ίσχυε μόνο στην ομάδα των μη διαβητικών υπέρβαρων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ απουσίαζε στην ομάδα των υπέρβαρων ασθενών με διαβήτη (Adamopoulos C 2011).

Ένα άλλο άρθρο που δημοσιεύθηκε πρόσφατα από την κλινική του Κλίβελαντ, προσπαθούσε να εξηγήσει τον ρόλο του φύλου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, οι συγγραφείς του άρθρου, μετά από μία μεγάλη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε 3.811 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διαπίστωσαν ότι οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με τους υπέρβαρους άντρες οι οποίοι εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (Vest AR 2015).

Οι Pozzo et al σε μία άλλη μελέτη, εξέτασαν 222 ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και διαπίστωσαν ότι το παράδοξο της παχυσαρκίας εξαφανίστηκε μετά από διόρθωση του  $\text{VO}_2\text{max}$ , της μέγιστης δηλαδή πρόσληψης οξυγόνου (Pozzo J 2002-2008). Ομοίως η Clara Carpeggiani et al πραγματοποίησαν μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 10.000 ασθενείς με ισχαιμική και μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί τα τελευταία τριάντα χρόνια στον CNR Ινστιτούτο Κλινικής Φυσιολογίας στην Πίζα. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τον BMI και την ηλικία τους. Η μία ομάδα αφορούσε ασθενείς ηλικίας μικρότερης από 45 έτη, η δεύτερη ομάδα ασθενείς μεταξύ 45-55 ετών, η τρίτη ασθενείς μεταξύ 55-65 ετών και η τέταρτη, ασθενείς μεγαλύτερους από 65 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν να φανεί η σχέση μεταξύ του BMI και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε όλες τις παραπάνω ηλικιακές ομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο BMI ήταν αντιστρόφως ανάλογος με την θνησιμότητα, αλλά μόνο στην ομάδα των ασθενών που ήταν μεγαλύτεροι από 65 ετών, ενώ η σχέση αυτή έπαυε να ισχύει στις άλλες ηλικιακές ομάδες. Η ερμηνεία που δόθηκε στα αποτελέσματα, ήταν ότι οι περισσότεροι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας από 65 έτη, λαμβάνουν ήδη κάποια φαρμακευτική αγωγή η οποία μπορεί να συγκαλύψει τις πραγματικές επιπτώσεις του αυξημένου BMI στην καρδιαγγειακή θνητότητα (Carpeggiani C 2013).

Μία ακόμη, νεότερη μελέτη που διεξήχθη από ερευνητές της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου της Βοστώνης και της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ, χρησιμοποίησε μία διαφορετική μεθοδολογία σε σχέση με τις περισσότερες μελέτες. Ενώ οι περισσότερες μελέτες μετρούσαν τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και εξέταζαν τα ποσοστά θνησιμότητας, η συγκεκριμένη μελέτη, εξέτασε το ιστορικό βάρους των συμμετεχόντων, για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν περισσότεροι από 225.000 συμμετέχοντες, λευκοί και υψηλού μορφωτικού επιπέδου. Οι ερευνητές μελέτησαν τόσο τον BMI, όσο και το ιστορικό βάρους των ατόμων, τα τελευταία 16 χρόνια, καθώς και τα ποσοστά θνησιμότητας που σημειώθηκαν τα κατά μέσο όρο 12 έτη παρακολούθησης. Τα αίτια θανάτου των ατόμων προσδιορίστηκαν από ιατρικά αρχεία και πιστοποιητικά θανάτου. Τα αποτελέσματα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ενήλικες που είχαν

BMI στην κατηγορία υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, είχαν αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν από οποιαδήποτε αιτία, ειδικά από καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο και αναπνευστικά νοσήματα.

Τέλος, υπήρξαν μελέτες που διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, ενώ έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε φαινομενικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη Framingham, διαπίστωσε ότι η ετήσια επίπτωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, ήταν σχεδόν 40 φορές υψηλότερη στον παχύσαρκο, σε σύγκριση με τον μη παχύσαρκο πληθυσμό, καθώς η παχυσαρκία, μέσω του αυξημένου ενδοαγγειακού όγκου και της συνήθως μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, οδηγεί σε φλεβική ανεπάρκεια, οιδήματα και σε αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και πνευμονικής εμβολής (Kenchiah S 2002).

Συνεπώς, όπως διαπιστώνουμε από τις παραπάνω μελέτες, η διερεύνηση του παράδοξου της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι στην πραγματικότητα πολύ δύσκολη, καθώς υπάρχουν αρκετές παράμετροι που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.

#### 6.6. Απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Μελέτες που εκτιμούν την θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με βάση το σωματικό λίπος και την άλιπη μάζα και όχι με βάση τον BMI ή το βάρος, έχουν δείξει ότι τα άτομα που χάνουν σωματικό λίπος και όχι μυϊκό ιστό, έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις.

Μία μελέτη που προσπάθησε να αξιολογήσει την επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης σε υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια περιελάμβανε 14 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και  $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ . Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα ακολούθησε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και η άλλη συμβατική δίαιτα. Η μόνη διαφορά μεταξύ της πρωτεϊνικής δίαιτας και της συμβατικής διατροφής, ήταν ότι η πρώτη ήταν δίαιτα χαμηλής πρόσληψης νατρίου, ενώ η συμβατική δίαιτα δεν είχε ενεργειακούς περιορισμούς. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η απώλεια βάρους των ασθενών της πρώτης ομάδας, συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, χωρίς όμως οποιαδήποτε μεταβολή στην δομή ή την λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας (Evangelista LS, 2009).

Μία ακόμη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, περιελάμβανε 20 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ . Σκοπός της μελέτης αυτής, ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που θα μπορούσε να προσφέρει στους ασθενείς αυτούς, η αλλαγή του τρόπου ζωής τους. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ακολούθησε μόνο την προτεινόμενη ιατρική θεραπεία, ενώ η δεύτερη, ακολούθησε ιατρική θεραπεία σε συνδυασμό με ένα

πρόγραμμα αλλαγής του τρόπου ζωής. Το πρόγραμμα περιελάμβανε, βάδιση και διατροφή με χαμηλές θερμίδες. Αυτό που προέκυψε ήταν ότι μετά από τρεις μήνες παρακολούθησης, δεν διαπιστώθηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στις δομικές και λειτουργικές μεταβολές της καρδιάς (Pritchett AM 2012).

Τέλος, σε μία άλλη μελέτη η οποία είχε διάρκεια δώδεκα εβδομάδων, συμμετείχαν 21 υπέρβαροι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα χορηγήθηκε το φάρμακο ορλιστάτη (μακράς διάρκειας δράσης αναστολέας των γαστρεντερικών λιπασών, που οδηγεί σε αδυναμία υδρόλυσης του διατροφικού λίπους προς τριγλυκερίδια, απορροφούμενα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια) σε συνδυασμό με την παροχή διαιτητικών συστάσεων, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας, έλαβαν μόνο διατροφικές συστάσεις. Σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο διατροφικές συμβουλές, οι ασθενείς της ομάδας που της χορηγήθηκε ορλιστάτη, εμφάνισε μία μέση απώλεια βάρους 8,55 kg, ενώ πιο ήπια ήταν και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς της ομάδας αυτής (Beck-da-Silva L 2005).

Συνοψίζοντας, οι μελέτες που έχουν μελετήσει την εκ προθέσεως απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, είναι λίγες και βραχυπρόθεσμες, γι' αυτό υπάρχει μεγάλη ανάγκη για πιο μεγάλες και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της εκούσιας απώλειας βάρους στους ασθενείς αυτούς (Yancy CW 2013).

### Συμπεράσματα

Μέσα από την κριτική επισκόπηση της βιβλιογραφίας, που πραγματοποιήθηκε για την συγγραφή της παραπάνω διπλωματικής εργασίας, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το φαινόμενο παράδοξο της παχυσαρκίας στην καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί συζήτηση αντιπαράθεσης μεταξύ πολλών ερευνητών παγκοσμίως, καθώς ακόμα δεν έχουν δοθεί σαφείς απαντήσεις.

Αφενός είναι πολλές οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί και συσχετίζουν παράδοξα, τον υψηλό δείκτη μάζας σώματος των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας. Αντίστοιχα, η εκούσια απώλεια βάρους των ασθενών αυτών, ενώ έδειξε να βελτιώνει την αιμοδυναμική λειτουργία της καρδιάς και να μειώνει τους παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως είναι ο διαβήτης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, και η υπέρταση, δεν έδειξε να βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου και τα ποσοστά θνησιμότητας. Αφετέρου είναι πάρα πολλές οι μελέτες που αποδεικνύουν την θετική συσχέτιση μεταξύ υπερβολικού βάρους, παχυσαρκίας και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Συνοψίζοντας, λαμβάνοντας υπόψη το παράδοξο της παχυσαρκίας, θα πρέπει οι παχύσαρκοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, να αποθαρρύνονται από τη σκόπιμη έντονη απώλεια βάρους. Έτσι όμως, παρόλο που η παχυσαρκία όπως διαπιστώνεται, ασκεί προστατευτικό ρόλο, υπάρχει ο κίνδυνος τα αποτελέσματα των μελετών να παρερμηνευτούν και να υπάρξει σύγχυση ως προς τον πραγματικό ρόλο της παχυσαρκίας στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εξάλλου οι περισσότερες μελέτες σχετικά με το παράδοξο της παχυσαρκίας, βασίστηκαν μόνο στη μέτρηση του BMI των ασθενών, ενώ όταν οι ίδιες μελέτες επαναλήφθηκαν με την χρήση εναλλακτικών εργαλείων αξιολόγησης του λίπους, τα αποτελέσματα που προέκυψαν, ήταν αντιφατικά με τα προηγούμενα. Απαιτούνται λοιπόν ακόμη μεγαλύτερες μελέτες για την διερεύνηση του ρόλου της παχυσαρκίας σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίες θα λαμβάνουν υπόψη περισσότερες παραμέτρους. Μέχρι τότε, θα πρέπει να ενταθούν οι προσπάθειες για την πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας, μέσω υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, προκειμένου να αποτραπούν οι νοσηρές επιπλοκές αυτής στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

## **Βιβλιογραφία**

- Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity- matched study. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 200–206.
- Alexander JK, Peterson KL. Cardiovascular effects of weight reduction. *Circulation*. 1972; **45**: 310–318.
- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;**321**: 225–236.
- Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M., et al. Cardiac morphology and left ventricular function in morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997 ;**80**:736–740.
- Anghel SI, Wahli W: Fat poetry: a kingdom for PPARγ. *Cell Research* 2007;**17**:486- 511
- Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole- Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin- converting- enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; **361**: 1077–1083.
- Ardilouze JL, Fielding BA, Currie JM, Frayn KN, Karpe F: Nitric oxide and beta- adrenergic stimulation are major regulators of preprandial and postprandial subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *Circulation* 2004;**109**(1):47- 52
- Arthur C. Guyton. Φυσιολογία του ανθρώπου, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Πέμπτη έκδοση 2004, σελίδες
- Avram AS, Avram MM, James WD: Subcutaneous fat in normal and diseased states. 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:671- 83
- Backman L, Freyschuss U, Hallberg D, Melcher A. Reversibility of cardiovascular changes in extreme obesity: effects of weight reduction through jejunoileostomy. *Acta Med Scand*. 1979; **205**: 367–373.
- Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, et al. Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. *Congest Heart Fail* 2005;**11**:118-23.
- Blüher S, Mantzoros CS: The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr* 2004;**134**(9):2469S- 2474S
- Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan- Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier- Blache JS, Valet P: Apelin, a newly identified adipokine up- regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;**146**(4):1764- 71

- Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA: Activation of the systemic and adipose renin- angiotensin system in rats with diet- induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(4):R943- 9
- Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J* 2005;150:1233-9.
- Bristow et al: Management of heart failure. Braunwald Heart Disease, 6th edition 2001; 21: 640-6 - Hall J.E., Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition, Elsevier 2016; 41.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM: Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997;349(9060):1210- 3
- Charney E. Childhood obesity: the measurable and the meaningful. *J Pediatr* 1998; 132: 193-195.
- Cianflone K, Xia Z, Chen LY: Critical review of acylation- stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 2003;1609(2):127- 43
- Cinti S: Adipocyte differentiation and transdifferentiation: Plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest* 2002;25:823- 35
- Cinti S: The adipose organ. *Prost Leuk Essen Fatty Acids* 2005;73(1):9- 15
- Coats AJS, Shewan LG. A comparison of research into cachexia, wasting and related skeletal muscle syndromes in three chronic disease areas. *Int J Cardiol.* 2017;235:33-6.
- Cohn J: Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
- Coppack SW, Chinkes DL, Miles JM, Patterson BW, Klein S: A multicompartamental model of in vivo adipose tissue glycerol kinetics and capillary permeability in lean and obese humans. *Diabetes* 2005;54(7):1934- 41
- Coppack SW, Yost TJ, Fisher RM, Eckel RH, Miles JM: Periprandial systemic and regional lipase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 1):E718- 22
- Day C: Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(1):32- 8
- De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE: Plasminogen activator inhibitor- 1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):149- 54
- Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(suppl): 123s – 125s
- Emanuele Di Angelantonio, Shilpa N Bhupathiraju David Wormser, Pei Gao, Stephen Kaptoge, Amy Berringtonde Gonzalez, Benjamin J Cairns, Rachel Huxley, Chandra L Jackson, Grace Joshy, Sarah Lewington, JoAnn E Manson, Neil Murphy, Alpa V Patel, Jonathan M Samet, Mark Woodward, Wei Zheng, Maigen Zhou, Narinder Bansal, Aurelio Barricarte, Brian Carter, James R Cerhan, Rory Collins, George Davey Smith, Xianghua Fang, Oscar H Franco, Jane Green, Jim Halsey, Janet S

Hildebrand, Keum Ji Jung, Rosemary J Korda, Dale F McLerran, Steven C Moore, Linda M O'Keeffe, Ellie Paige, Anna Ramond, Gillian K Reeves, Betsy Rolland, Carlotta Sacerdote, Naveed Sattar, Eleni Sofianopoulou, June Stevens, Michael Thun, Hirotugu Ueshima, Ling Yang, Young Duk Yun, Peter Willeit, Emily Banks, Valerie Beral, Zhengming Chen, Susan M Gapstur, Marc J Gunter, Patricia Hartge, Sun Ha Jee, Tai-Hing Lam, Richard Peto, John D Potter, Walter C Willett, Simon G Thompson, John Danesh, Frank B Hu. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. The Global BMI Mortality Collaboration. *THE LANCET* 2016.

-Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM: The adipose- tissue renin- angiotensin- aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):807- 25

-Evangelista LS, Heber D, Li Z, et al. Reduced body weight and adiposity with a high-protein diet improves functional status, lipid profiles, glycemic control, and quality of life in patients with heart failure: a feasibility. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24:207-15.

-Evans WJ et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793-9.

-Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443- 77

-Francisco B. Ortega Duck-chul Lee Peter T. Katzmarzyk Jonatan R. Ruiz Xuemei Sui Timothy S. Church Steven N. Blair. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness *European Heart Journal* 2013 ; 5: 389–397

-Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426- 30

-Gandy, J. (2014). *Manual of Dietetic Practice*. Wiley-Blackwell on behalf of BDA, 5th Edition.

-Gimeno RE, Klamann LD: Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):122- 8

-Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group: The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93(2):136- 41

-Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF; Insulin Resistance Atherosclerosis Study: Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2003;26(3):805- 9



- Hauner H: The new concept of adipose tissue function. *Physiol Behav* 2004;83(4):653- 8
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789–95.
- Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B- type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:85–90.
- Hosseini M, Carpenter RG, Mohammad K, Jones ME. Standardized percentile curves of body mass index of Iranian children compared to the US population reference. *Int J Obes* 1999; 23: 783-787.
- Hu FB, Stampfer MJ: Insulin resistance and hypertension: the chicken- egg question revisited. *Circulation* 2005;112(12):1678- 80
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K; DECODE Insulin Study Group: Plasma insulin and cardiovascular mortality in non- diabetic European men and women: a meta- analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004;47(7):1245- 56
- Hunt S. et al: ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 14: 326-367.
- Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R: Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):683- 8
- Kanaley JA, Cryer PE, Jensen MD: Fatty acid kinetic responses to exercise. Effects of obesity, body fat distribution, and energy- restricted diet. *J Clin Invest* 1993;92(1):255- 61
- Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 921–924.
- Katherine M. Flegal, PhD; Brian K. Kit, MD; Heather Orpana, PhD; et al Barry I. Graubard, PhD. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories *JAMA* 2013;309(1):71-82.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–13.
- Kenchiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD, CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 116: 627–636.
- Kenchiah S., Evans J.C., Levy D., et al. Obesity and the risk of heart failure 2002 ; 347:305–313.
- Khalid U, Ather S, Bavishi C, et al. Obesity paradox in heart failure: not all cardiac cachexia. *Circulation* 2013;128:A15840.

- Kim JA, Koh KK, Quon MJ: The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):889- 91
- Kistorp C, Bliddal H, Goetze JP, Christensen R, Faber J. Cardiac natriuretic peptides in plasma increase after dietary induced weight loss in obesity. *BMC Obes* 2014; **1**: 24- 014- 0024- 2. eCollection 2014.
- Ku CS, Lin SL, Wang DJ, Chang SK, Lee WJ. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 613–615.
- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:93-102.
- Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 891–894.
- Luciano A, Bressan F, Zoppi G. Body Mass Index reference curves for children aged 3 –19 years from Verona, Italy. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 6-10.
- Madden, A., & Wicks, C. (1994). A practical guide to nutrition in liver disease. Liver interest group of the British Dietetic Association.
- Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, Cianflone K: Plasma acylation stimulating protein, adiponectin and lipids in non- obese and obese populations. *Eur J Clin Invest* 1999;29(8):679- 86
- Mattsson E, Larsson UE, Rossner S. Is walking for exercise too exhausting for obese women? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; **21**: 380–386.
- Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med.* 1987; **147**: 1725–1728.
- Messerli FH. Cardiopathy of obesity: a not-so-Victorian disease. *N Engl J Med.* 1986; **314**: 378–380.
- Miner JL: The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004;82(3):935- 41
- Ming Wei, MD, MPH; James B. Kampert, PhD; Carolyn E. Barlow, MS; et alMilton Z. Nichaman, MD, ScD; Larry W. Gibbons, MD, MPH; Ralph S. Paffenbarger, Jr, MD, DrPH; Steven N. Blair, PED. Relationship Between Low Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Normal-Weight, Overweight, and Obese Men *JAMA.* 1999;282(16):1547-1553. -Mitja Lainscak MD, PhD, Gerasimos S.Filippatos MD, Mihai Gheorghiade MD, Gregg C.Fonarow MD, Stefan D. Anker MD, PhD. Cachexia: Common, Deadly, With an Urgent Need for Precise Definition and New Therapies *The American Journal of Cardiology* 2008; **11**: S8-S10- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.

- Muscaritoli M et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9.
- Must A, Spandano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- N B Ruderman, S H Schneider, P Berchtold. The “metabolically-obese,” normal-weight individual
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
- Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller- Ladner U, Schölmerich J, Wrede C, Buechler C: Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006;79(4):803- 8
- Niebauer J, Volk H.D, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999 ; 353:1838–1842.
- Okoshi MP et al. Caquexia associada à insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):476-82. (In Portuguese).
- Onoue Y et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;215:301-6.
- Oreopoulos A, Padwall R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13-22.
- Oskar Angerås Per Albertsson Kristjan Karason Truls Råmunddal Göran MatejkaStefan James Bo Lagerqvist Annika Rosengren Elmir Omerovic. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte- derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473- 6
- Pantanetti P, Garrapa GG, Mantero F, Boscaro M, Faloia E, Venarucci D: Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions. *Clin Exp Hypertens* 2004;26(4):387- 98
- Patricia Iozzo, Giuseppe Rossi, Claudio Michelassi, Patrizia Landi, Clara Carpeggiani. Interpretation of the “obesity paradox”: A 30-year study in patients with cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2013 ;112-116
- Penicaud L, Cousin B, Leloup C, Lorsignol A, Casteilla L. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. *Nutrition* 2000;16:903- 8
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., et al. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint

Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J, 33(13), 1635-1701.

-Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. J Pediatr 1998; 132: 204-210.

-Poirier P, Despres JP. Exercise in weight management of obesity. Cardiol Clin. 2001; 19: 459–470. Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. Am J Med. 1976; 60: 645–653

-Porter MH, Cutchins A, Fine JB, Bai Y, DiGirolamo M: Effects of TNF- alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat- cell preparations. J Lab Clin Med 2002;139(3):140- 6

-Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M: Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET- 1 production. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289(2):H813- 22

-Pozzo J, Fournier P, Lairez O, Vervueren PL, Delmas C, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J. Obesity Paradox: origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 2002–2008.

-Pritchett AM, Deswal A, Aguilar DA, et al. Lifestyle modification with diet and exercise in obese patients with heart failure – a pilot study. *J Obes Weight Loss Ther* 2012;2:1-8.

-Reaven GM: Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? Diabetes Care 2004;27(4):1011- 2

-Romijn JA, Fliers E: Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:440- 444

-Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E: The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64(4):355- 65

-Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. J Eur Acad Derm Venereol 2000;14:251- 62

-Saitoh M et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. Int J Cardiol. 2017;238:5-11.

-Sasson Z, Rasooly Y, Gupta R, Rasooly I. Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. Can J Cardiol. 1996; 12: 257–263.

-Scheen AJ, Luyckx FH: Obesity and liver disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16(4):703- 16

- Schieffer B, Bünte C, Witte J, Hoepfer K, Böger RH, Schwedhelm E, Drexler H: Comparative effects of AT1- antagonism and angiotensin- converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):362- 8
- Sherwood L., (2013). *Human Physiology: From Cells to Systems*. Cengage Learning
- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH: A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12(2):180- 6
- The DECODE Study Group: Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non- diabetic Europeans. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005;5:161- 168
- Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):772- 83
- Trayhurn P, Bing C, Wood IS: Adipose tissue and adipokines - energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136(7 Suppl):1935S- 1939S
- Trayhurn P, Wood IS: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347- 55
- Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003; **89**: 1127–1129.
- Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail* 2015; **3**: 917–926.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292: 2471–2477.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre- existing coronary heart disease: does leptin have a role? *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1870–1877.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796- 808
- Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101: e5
- Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H: Adiponectin induces the anti- inflammatory cytokines IL- 10 and IL- 1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(2):630- 5
- World Health Organization Expert consultation. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.
- World Health Organization Expert consultation. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.
- World Health Organization. (1998). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, WHO.

- Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS: Altered tumor necrosis factor- alpha (TNF- alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51(6):1876- 83
- Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, Kagishita M, Nonaka K, Saito T, Hanazawa S, Yamashita Y: Adiponectin inhibits Toll- like receptor family- induced signaling. *FEBS Lett* 2005;579(30):6821- 6
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-e239.
- Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96(5):1723- 32

### **Ελληνική Βιβλιογραφία**

- Καραμπίνος Η., Καρδιακή Ανεπάρκεια. Από το Α στο Ω. Εκδόσεις UniversityStudioPress, Αθήνα 2010.
- Παρασκευάς Κ. Γεώργιος. Ανατομία του ανθρώπου, UNIVERSITY STUDIO PRESS. Θεσσαλονίκη 2008, σελίδες 263-269